

University of Groningen

**Gastrointestinale serumeiwituitscheiding : een onderzoek over de uitbreiding van serumeiwitten in het maagdarmkanaal, inzonderheid bij patienten met een proteïnurie, en de produktie van immuunglobulinen in de jejunumwand.**

Hazenberg, Bouke Pier

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1968

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Hazenberg, B. P. (1968). *Gastrointestinale serumeiwituitscheiding : een onderzoek over de uitbreiding van serumeiwitten in het maagdarmkanaal, inzonderheid bij patienten met een proteïnurie, en de produktie van immuunglobulinen in de jejunumwand.* [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

**GASTROINTESTINALE  
SERUMEIWIJUITSCHEIDING**

B. P. HAZENBERG

GASTROINTESTINALE SERUMEIWITUITSCHIEDING

## GASTROINTESTINAL EXCRETION OF SERUM PROTEINS

*An investigation on the excretion of serum proteins in the gastrointestinal tract, particularly in patients with proteinuria, and the production of immunoglobulins in the jejunal wall.*

*(with a summary in English).*

## STELLINGEN

I

De mate waarin macromoleculen in het maagdarmkanaal worden uitgescheiden wordt mede bepaald door het moleculairgewicht.

II

Immunochemisch onderzoek van jejunumsap geeft geen aanwijzingen voor het al of niet bestaan van een „moleculair sieving effect” bij de uitscheiding van serumeiwitten in het jejunum.

III

Er zijn aanwijzingen, dat er niet steeds een verband bestaat tussen het IgA-gehalte in serum en de hoeveelheid IgA-bevattende plasmacellen in de dunne-darmwand, zoals door Eidelman e.a. op grond van hun onderzoek wordt aangenomen.

J. Clin. Invest. 45:1003 (1966).

IV

Bij acute ammoniakintoxicatie wordt de energiestofwisseling der hersenen aangetast: bij de rat ontstaan coma en een depletie van fosfokreatinine en ATP in de hersenstam. De daling van het ATP wordt echter niet, zoals vaak wordt aangegeven, veroorzaakt door een daling van het alfa-ketoglutaarzuur.

V

Voor de diagnostiek en de behandeling van de stress incontinentie bij de vrouw is het laterale uretro-cystogram van essentieel belang.

Am. J. Obstet. Gynec. 83:632 (1962).

VI

Bij glomerulaire proteïnurieën is de uitscheiding van serumeiwitten in de urine niet alleen afhankelijk van het moleculairgewicht.

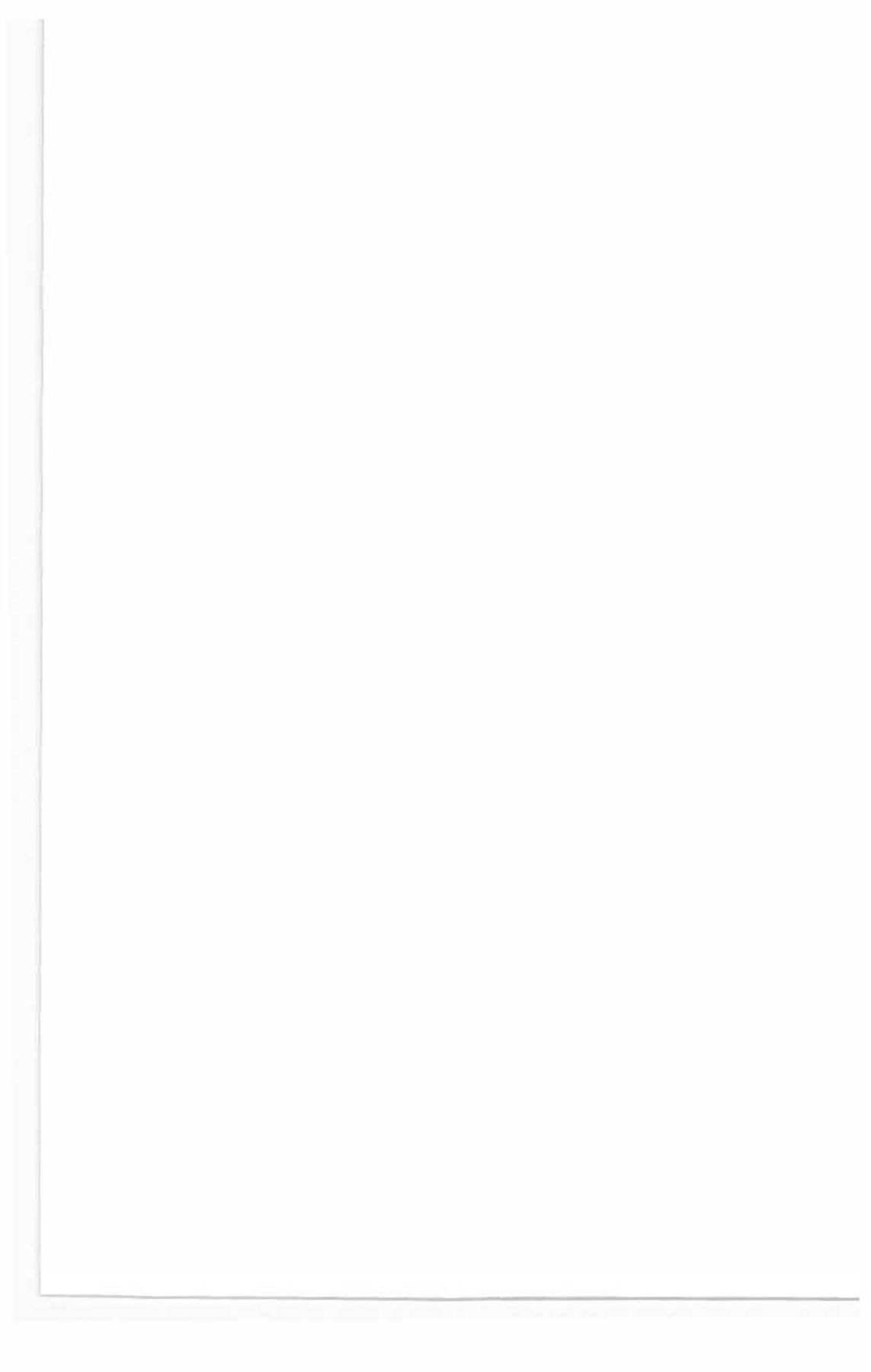
VII

De argumenten die Bax en Wiener aanvoeren om aan te geven dat het Stanbury-Hedge syndroom en het Pendred syndroom op één en dezelfde enzymstoornis zouden kunnen berusten, zijn onvoldoende om Stanbury's theorie van twee gescheiden enzymstoornissen te verwerpen.

Acta Endocr. 56:567 (1967).

VIII

Met de methode der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen bereikt men een oefenstabiele fixatie van de fractuur. Hierdoor vermijdt men stijfheid der aangrenzende gewrichten en atrofie der musculatuur.



## IX

De wederzijdse erkenning van de Doop, die op 23 januari 1968 tussen de Generale Synode van de Gereformeerde Kerken in Nederland en het Episcopaat van de Rooms-Katholieke Kerk in Nederland heeft plaats gevonden, is enerzijds van pastorale aard ten aanzien van de leden van beide kerken, anderzijds van oecumenische betekenis, zowel wat de bijbelse motivering betreft, als wat de consequentie aangaat met betrekking tot het vraagstuk van de katholiciteit der Kerk.

## X

Met het oog op een *werkelijke* integratie van de wetenschappelijke medewerkers in het Wetenschappelijk Corps is het vereist, dat de wetenschappelijke medewerkers overal van meet af aan betrokken worden bij het overleg over het tot stand komen van de bestuursreglementen der instellingen voor Wetenschappelijk Onderwijs.

## XI

Het is aanvechtbaar, dat dilatatie en hypertrofie van de linker hartboezem bij totaal hartblok het gevolg zouden zijn van overvulling van de boezem.

K. Hazenberg: Academisch Proefschrift, Groningen 1938.

## XII

Zacharias, de vader van Johannes de Doper, kreeg een afasie toen de Engel hem boodschapte, dat hij een zoon zou krijgen. De stelligheid waarmede de Jong hier concludeert tot een trombosis cerebri, is geheel ongegrond. Aan trombosis cerebri komt nauwelijks een plaats toe in de differentiaal-diagnose.

Bijbel: Lucas 1.

H. W. M. de Jong: Academisch Proefschrift, Leiden 1959.

Stellingen behorende bij het proefschrift van  
B. P. Hazenberg, Gastrointestinale Serumeiwituitscheiding,  
Groningen, april 1968.



RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

# **Gastrointestinale Serumeiwituitscheiding**

*Een onderzoek over de uitscheiding van serumeiwitten in het maag-darmkanaal, inzonderheid bij patiënten met een proteinurie, en de produktie van immuunglobulinen in de jejunumwand.*

## **PROEFSCHRIFT**

ter verkrijging van het doctoraat in de geneeskunde  
aan de Rijksuniversiteit te Groningen  
op gezag van de Rector Magnificus dr. J. Th. Snijders,  
hoogleraar in de faculteit der sociale wetenschappen,  
in het openbaar te verdedigen op woensdag 3 april 1968  
des namiddags te 4 uur door

**BOUKE PIER HAZENBERG**

geboren te Harderwijk.

Promotor: Prof. Dr. E. MANDEMA

Co-referent: Dr. L. B. VAN DER SLIKKE

---

*Aan mijn ouders  
Voor Mies en onze kinderen*

---

De Nederlandse Organisatie voor Zuiver Wetenschappelijk Onderzoek (Z.W.O.) verleende subsidie voor dit onderzoek (subsidie nummer 500-2FE3B, Werkgemeenschap Eiwitten, FUNGO).

De uitgave van het proefschrift werd mede mogelijk gemaakt door steun van de Groesbeek-Assenbroek Stichting te Amsterdam.

Dit onderzoek werd verricht in de Afdeling voor Inwendige Specialismen van de Rijksuniversiteit te Groningen (Hoofd Prof. Dr. E. Mandema).

De geest van vrijheid en samenwerking, die in onze kliniek heerst, heeft op dit proefschrift duidelijk zijn stempel gezet. Immers werd mij de mogelijkheid gelaten, het onderwerp naar eigen keuze te bewerken, en werd bij het onderzoek van velen hulp verkregen. Hun allen blijf ik daar zeer dankbaar voor. Slechts hierdoor was het mogelijk, dat dit proefschrift in zijn huidige vorm kon verschijnen.

# INHOUD

	Inleiding	3
Hoofdstuk 1.	<b>Maagdarmkanaal en serumeiwuitscheiding</b>	
	§ 1. Historische inleiding	5
	§ 2. Methoden van onderzoek	7
	§ 3. Serumeiwitmetabolisme en maagdarmkanaal <i>literatuur</i>	16 21
Hoofdstuk 2.	<b>Versterkte gastrointestinale serumeiwuitscheiding</b>	
	§ 1. Voorkomen	29
	§ 2. Symptomen	
	1. Klinisch	47
	2. Biochemisch en röntgenologisch	49
	3. Histologisch	55
	§ 3. Therapie	57
	§ 4. Onderzoek naar een mogelijk verhoogde se- rumewiwuitscheiding bij een aantal patiënten <i>literatuur</i>	59 70
Hoofdstuk 3.	<b>Gastrointestinale serumeiwuitscheiding bij patiënten met een proteinurie</b>	
	§ 1. Literatuuroverzicht	80
	§ 2. Onderzoek	
	1. Materiaal en methode	82
	2. Resultaten	85
	3. Bespreking <i>literatuur</i>	96 102
Hoofdstuk 4.	<b>Immunochemisch jejunumsaponderzoek</b>	
	§ 1. Literatuuroverzicht	105
	§ 2. Onderzoek	
	1. Materiaal en methode	106
	2. Resultaten	108
	3. Bespreking <i>literatuur</i>	111 112
Hoofdstuk 5.	<b>Immuunglobulineproductie in de jejunumwand</b>	
	§ 1. Literatuuroverzicht	114
	§ 2. Onderzoek	
	1. Materiaal en methode	117
	2. Resultaten	121
	3. Bespreking <i>literatuur</i>	127 142
	<b>Samenvatting</b>	144
	<b>Summary</b>	152



## INLEIDING

De laatste jaren is bekend geworden, dat het maagdarmkanaal met betrekking tot het eiwitmetabolisme niet alleen, middels resorptie van bouwstoffen, een rol speelt in de aanmaak van proteïnen, maar tevens, dat een niet onbelangrijk deel van het katabolisme van serumeiwitten plaats vindt door „verlies” van deze eiwitten in de maagdarm-tractus.

Naast deze fysiologische passage van serumeiwitten naar de tractus gastrointestinalis bestaat er een groot aantal ziekten, die gepaard gaan met een versterkt serumeiwitverlies met de faeces. In de Angel-saksische literatuur wordt deze toestand aangeduid met „exudative enteropathy” (Gordon, 1959) of „proteinlosing gastroenteropathy” (Editorial Lancet, 1959). Barandun heeft in 1961 de term „Proteindiarrhoe” geïntroduceerd, waarmee hij de doorloop van eiwitten wil aangeven (vgl. steatorroe, proteïnurie), doch deze benaming is nu wel verlaten, omdat hiermede een frequente defaecatie wordt gesuggereerd, een symptoom dat zeker niet obligaats is. In de Engelse benamingen komt echter niet tot uiting dat er sprake is van een *versterkte* (dus ook onder normale omstandigheden aanwezige) passage van serumeiwitten naar het darm-lumen. Een bezwaar tegen de benaming van Gordon is voorts, dat men deze te gemakkelijk associeert met een ontstekingsproces, terwijl de maag als mogelijke plaats van eiwitverlies hiermede niet wordt aangegeven. Bovengenoemde benamingen zijn ook daarom minder gelukkig gekozen, omdat men er ten onrechte uit zou kunnen afleiden, dat de oorzaak van het syndroom een afwijking van het maagdarmkanaal zelf is. Het kan echter zeer wel het gevolg zijn van een ziekteproces elders in het lichaam.

De voorkeur moet daarom worden gegeven aan een algemene descriptieve benaming. De term: (syndroom van de) „versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding” geeft onzes inziens een bevredigende aanduiding van een symptomencomplex, dat op basis van zeer verschillende afwijkingen kan ontstaan. Daarbij moet worden opgemerkt, dat met uitscheiding niet bedoeld wordt, aan te geven, dat er een actieve excretie in het spel zou zijn.

Het pathogenetisch proces, dat ten grondslag ligt aan de versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding is, al naar de oorzaak, verschillend, en veelal onbekend. Evenmin is het preciese mechanisme bekend van de normale eiwitpassage van vaatlumen naar darmlumen. In de nier neemt de uitscheiding van inerte macromoleculen door de glomeruluscapillairen af, naarmate het moleculairgewicht van het gebruikte materiaal stijgt. Bij glomerulaire proteïnurieën is hetzelfde gevonden voor de doorgelaten eiwitten. De vraag deed zich daarom voor, of dit ook geldt voor het maagdarmkanaal, en of er mogelijk een overeenkomst is tussen de doorlaatbaarheid van de basaalmembran in

de glomeruluscapillair en die van de darmcapillairen. Hiernaar werd een onderzoek ingesteld bij een groep patiënten met proteïnurie door een primair nierlijden met behulp van polyvinylpyrrolidon.

De vraagstelling, of bij de uitscheiding van serumeiwitten in het darmlumen onder normale omstandigheden de molecuulgrootte een rol speelt, werd ook benaderd door gebruik te maken van een semikwantitatieve immunologische techniek, met behulp waarvan jejunumsap werd onderzocht. In dit jejunumsap bleek onder meer het gehalte aan immuunglobuline-A relatief hoog te zijn. Daarom werd tevens nagegaan, of een lokale produktie van immuunglobulinen in de darmwand aangetoond kon worden als verklaring voor dit fenomeen. Aangezien dit onderzoek ook kon worden verricht bij drie patiënten met een dysimmunoglobulinemie, en de resultaten daarvan gegevens opleverden in verband met bovengenoemde vraagstelling werd tevens hiervan in dit proefschrift verslag gedaan.

In hoofdstuk 1 wordt een samenvatting gegeven van de literatuur over de betekenis van het maagdarmkanaal voor het serumeiwitmetabolisme. Hier komen tevens de mogelijkheden van en de moeilijkheden bij de verschillende methoden van onderzoek ter sprake.

Hoofdstuk 2 betreft de kliniek van de versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding. Daarin wordt ook het resultaat vermeld van het onderzoek naar een mogelijk versterkte serumeiwituitscheiding in het maagdarmkanaal bij een aantal eigen patiënten.

In hoofdstuk 3 wordt een onderzoek beschreven, verricht met behulp van polyvinylpyrrolidon, naar de serumeiwituitscheiding bij patiënten met proteïnurie als gevolg van een primair nierlijden.

In hoofdstuk 4 worden de resultaten gegeven van een immunochemisch onderzoek van een aantal jejunumsapmonsters.

Hoofdstuk 5 vermeldt een immunofluorescentie-onderzoek van jejunumbiopsieën van een aantal voor wat betreft het jejunum normale patiënten en van drie patiënten met een dysimmunoglobulinemie. Tevens werd bij deze biopsieën de incorporatie van radio-actieve aminozuren in ter plaatse gesynthetiseerde immuunglobulinen nagegaan. Bij één dezer drie patiënten werd het effect onderzocht van plasma-infusen op de in jejunumsap uitgescheiden eiwitten.

Als gebruikelijk wordt dan dit proefschrift besloten met een samenvatting van de verkregen gegevens.



## MAAGDARMKANAAL EN SERUMEIWITUITSCHEIDING

### § 1. Historische inleiding

De voornaamste functie van het maagdarmkanaal is de spijsverteringsfunctie, waarbij onder meer eiwitten uit het voedsel gesplitst worden in resorbeerbare brokstukken (polypeptiden en aminozuren). Soms worden zij ook als gehele eiwitten geresorbeerd, althans in delen, die hun antigene eigenschappen hebben behouden.<sup>26, 79</sup>

In de spijsverteringssappen bevinden zich verder fermenteiwitten, en eiwitten, afkomstig van desquamatie van epitheelbekleding.

Reeds in 1903 opperde Salomon<sup>103</sup> de mogelijkheid, dat in het maagsap van patiënten met maagcarcinoom serumeiwit wordt uitgescheiden. Eerst in het laatste decennium is bekend geworden, dat zich ook onder normale omstandigheden serumeiwitten in het darmlumen bevinden. Dit was een gevolg van de ontdekking, dat zeer veel gevallen van hypoproteïnemie, waarvoor geen verklaring kan worden gevonden in een deficiënte voedselopname, gestoorde resorptie, verlaagde synthese, of verlies via huid of nieren, veroorzaakt worden door verlies van serum-eiwitten in het maagdarmkanaal.

Vele tientallen jaren is het beeld van de idiopathische hypoproteïnemie bekend. Vaak had men geen idee van de oorzaak<sup>28</sup>, soms ook leek er een verlaagde synthese in het spel te zijn<sup>78</sup>. De mogelijkheid, dat niet een gestoorde aanmaak, maar een verlies van serumeiwitten met de faeces de oorzaak zou kunnen zijn, wordt in 1937 voor het eerst door Welch e.a.<sup>136</sup> geopperd. Zij vonden bij enige patiënten met colitis ulcerosa, bij wie zij stikstofbalansstudies deden, dat het faecesstikstofgehalte zeer hoog kan zijn, en wel des te hoger, naarmate het ziekteproces ernstiger was. In het verlaagde katabolisme (als aangegeven door het lage urinestikstofgehalte) en de lage bloedureumspiegels werd een parallel gezien met de toestand zoals deze bestaat bij de lactatie, en deze schrijvers concludeerden dan ook, dat de hypoproteïnemie moest worden toegeschreven aan serumeiwitverlies met exsudaten en bloedingen vanuit het ulcererend colonoppervlak. Albright e.a. (1949)<sup>2</sup> deden bij een jonge man met idiopathische hypoproteïnemie studies met intraveneuze albumine-infusen. Hieruit bleek, dat de stoornis van het albuminemetabolisme niet gelegen was in een onvoldoende synthese, maar dat er sprake was van een versnelde destructie. Tot hetzelfde resultaat kwamen Kinsell e.a. (1950)<sup>71</sup> door middel van een onderzoek met behulp van S<sup>35</sup>-methionine. Zij zagen, dat de turnover meer dan

verdubbeld was ten opzichte van een controlepersoon, en concludeerden, dat er een toestand bestond van hyperkatabolisme, die niet voldoende werd gecompenseerd door een verhoogd anabolisme. De sterk verkorte halveringstijd van  $J^{131}$ -albumine bij een klein kind met essentiële hypoproteïnemie wees volgens Corbeel e.a. (1954)<sup>27</sup> eveneens op een snelle degradatie ten gevolge van hyperkatabolisme.

De idiopathische hypoproteïnemie leek dus, althans in een groot aantal gevallen, gepreciseerd te kunnen worden in de term „hyperkatabole hypoproteïnemie” (Schwartz en Jarnum, 1957<sup>106</sup>; Cattell en Norris, 1957<sup>21</sup>). Het hierbij nog veelal gebruikte adjectief „idiopathische” duidde erop, dat oorzaak en plaats van dit hyperkatabolisme nog onbekend waren.

Interessant was de waarneming van Nasset e.a. (1957)<sup>79</sup>, dat de aminozuursamenstelling van maagsap en vloeistof uit verschillende niveaus van de dunne darm bij honden steeds ongeveer constant was, onafhankelijk van de soort voedsel, zelfs bij eiwitloze maaltijden. Er moest dus endogeen aminozuur worden uitgescheiden, waarvan zij de bron zochten in mucoproteïnen van de spijsverteringssappen en desquamatie van darmmucosa.

Citrin en medewerkers (1957)<sup>24</sup> waren de eersten die bewezen, dat de hypoproteïnemie bij een patiënte met reuzenplooiën van de maag (syndroom van Menetrier) veroorzaakt werd door verlies van serumeiwit in het maaglumen. Bij onderzoek met behulp van  $J^{131}$ -albumine bleek er een kleine albuminepool met zeer snelle turnover te bestaan. In het maagsap werd een grote hoeveelheid eiwitgebonden radio-activiteit (met trichloorazijnzuur neerslaand) gevonden; deze berekenden deze schrijvers op ongeveer de helft van de dagelijkse turnover. In de faeces werd weinig radio-activiteit gevonden, dit in tegenstelling tot hetgeen Steinfeld e.a.<sup>112</sup> in hetzelfde jaar zagen bij patiënten met colitis ulcerosa en enteritis regionalis: zij vonden een groot gedeelte van de intraveneus gegeven  $J^{131}$ -albumine in de faeces terug. Op grond hiervan werd de hypoproteïnemie toegeschreven aan verlies via het maagdarmkanaal, en niet aan een gestoorde resorptie.

Dat ook onder normale omstandigheden serumeiwitten in maagsap voorkomen, was reeds in 1952 door Henning en Kinzimeier<sup>54</sup> en Norpoth e.a.<sup>60</sup> middels elektroforese waarschijnlijk gemaakt. Ook Gullberg en Olhagen (1959)<sup>48</sup> konden een van de drie bij papierelektroforese van geneutraliseerd maagsap verkregen hoofdcomponenten nader duiden als overeen te komen met serumalbumine. Holman e.a. (1959)<sup>58</sup> maakten gebruik van de ouchterlonytechniek, en vonden aldus albumine, gammaglobuline, en met anti totaal-mensenserum antiserum nog enkele andere lijnen in succus entericus en speeksel. Tevens maten zij eiwitgebonden radio-activiteit in darmsap na intraveneuze injectie van gemerkt serumeiwit. Zij kwamen, nadat dus reeds in meerdere spijsverteringssappen door verschillende groepen onderzoekers met onderscheiden methodieken onder normale omstandigheden serumeiwitten waren aangetoond, tot de belangrijke conclusie, dat een deel van het eiwitkatabolisme geschiedt door uitscheiding van serumeiwitten in de tractus digestivus,

en dat de „protein-losing enteropathy” een versterking is van een normaal en fysiologisch gebeuren.

## § 2. Methoden van onderzoek

Zoals reeds uit deze inleiding blijkt, is een groot aantal methoden gebruikt bij het onderzoek naar de serumeiwituitscheiding in de darm. Een bespreking van een aantal daarvan is gewenst, omdat de resultaten van de verschillende methodieken niet overeenstemmen voor wat betreft het aandeel van het maagdarmkanaal in het serumeiwitkatabolisme. Bovendien ook, omdat vele methodieken werden gebruikt voor het opsporen van een versterkte serumeiwituitscheiding.

### A. METHODEN, WAARBIJ GEEN GEBRUIK WORDT GEMAAKT VAN RADIO-ACTIEVE STOFFEN

#### 1. Stikstofbalans

Met behulp van een eiwitconstant dieet en albumine-infusen kan wel een verhoogd albuminekatabolisme worden aangetoond<sup>2</sup>, echter niet de lokalisatie hiervan, tenzij de verhoogde serumeiwituitscheiding in het distale darmgedeelte geschiedt<sup>136</sup>. Dan wordt namelijk een hoog faeces-N-gehalte gevonden. Versterkte serumeiwituitscheiding in de darm kan daarom in het algemeen aldus niet worden aangetoond. Voorts heeft het normale faecesstikstofgehalte na grote hoeveelheden eiwit per os wel foutief tot de conclusie geleid, dat er dan sprake moet zijn van een synthesesestoornis<sup>78</sup>. De beschrijving maakt een verhoogde gastrointestinale serumeiwituitscheiding echter waarschijnlijk.

De onvoldoende betrouwbaarheid en de grote arbeidsintensiviteit van de stikstofbalansproeven maken deze minder geschikt voor meting van het eiwitmetabolisme.

#### 2. Eiwitgehalte van de spijsverteringssappen

Spencer (1960)<sup>110</sup> geeft als samenvatting uit de literatuur betreffende het eiwitgehalte van de verschillende spijsverteringssappen het volgende overzicht.

	g eiwit/100 ml	ml/24 uur	totaal eiwitgehalte/24 uur (g)
speeksel	0.30	1500	4.5
maagsap	0.37	2500	9.3
gal	0.20	500	1.0
pancreassap	1.50	700	10.5
darmsap	0.33	3000	9.9

In totaal wordt dus volgens deze gegevens ongeveer 35 g eiwit per dag in het maagdarmkanaal uitgescheiden.

Weliswaar ondergaat de biureetreactie weinig invloed van peptische degradatie en zure hydrolyse door maagsap onder fysiologische omstandigheden<sup>86</sup>, men meet echter niet slechts de uitgescheiden serum-

eiwitten, doch ook andere eiwitten. Toch is door meerdere onderzoekers het eiwitgehalte van het nuchter maagsap van diagnostische betekenis genoemd, daar dit aanzienlijk verhoogd is bij atrofische gastritis, en vooral bij maagcarcinoom, pernicieuze anemie en syndroom van Menetrier.<sup>55 69 86 103</sup> Waar het kwantitatief opvangen van maagsap moeilijk is, en van dunne-darmsap praktisch onmogelijk, is het duidelijk, dat de meting van het totaal eiwitgehalte over de serumeiwituitscheiding in het maagdarmkanaal niet voldoende informatie kan geven.

### 3. Elektroforetische- en immuno-elektroforetische technieken

De papierelektroforese van maag- en darmsap heeft zowel enige kwalitatieve als kwantitatieve gegevens opgeleverd. Kwalitatief door vergelijking van de vele toppen, bij maagsaponderzoek verkregen, met het serumpatroon, kwantitatief vooral door het oppervlak van de als albumine geduide top te vergelijken met de verdunningen van een bekende albumine-oplossing. Behalve albumine werd gammaglobuline in maagsap gevonden.<sup>41 48 54 80 85 87</sup> Niet zuur maagsap bevat 0-24 mg/100 ml albumine, veel hoger is dit bij het syndroom van Menetrier (50-177 mg/100 ml), en soms zeer hoog bij maagcarcinoom, tot 484 mg/100 ml.<sup>41</sup> Voor het onderzoek van zuur maagsap is het in de maag neutraliseren daarvan vereist. Aldus is berekend, dat de albumine-uitscheiding in de maag onder normale omstandigheden ongeveer 2 g/24 uur bedraagt. Behalve voor de analyse van maagsap heeft de papier- en agarelektroforese ook toepassing gevonden bij het onderzoek van andere vochten, onder anderen gal<sup>127</sup>, arthritisoedeem<sup>45</sup>, speeksel<sup>46</sup>, lumbaalvocht.<sup>46</sup>

De ontwikkeling van de immuno-elektroforese door Grabar en de 2-dimensionale immunoprecipitatietechniek in agar volgens Ouchterlony heeft aanleiding gegeven tot een uitgebreid onderzoek van vele lichaamsvloeistoffen. Daarmede werden vaak eiwitten aangetoond, die specifiek bleken te zijn voor één of meer van deze vloeistoffen.<sup>6 73</sup> Daarnaast zijn onder normale omstandigheden allerlei serumeiwitten gevonden in speeksel<sup>39 51</sup>, maagsap<sup>9 53 59 82 89 91 142</sup>, dunne-darmsap<sup>9 58 77 89 142</sup>, gal<sup>33 49 102</sup>, rectumslijm<sup>77 99 107</sup>, faeces<sup>92</sup>, meconium<sup>77 99</sup>, semenvloeistof<sup>73</sup>, vagina-slijm<sup>6 75</sup>, vruchtwater<sup>77 99</sup>, colostrum<sup>3 23 50</sup>, traanvocht<sup>23</sup>, lumbaalvocht<sup>45</sup>, arthritisoedeem<sup>45</sup>, ascites-pleura- en pericardvocht<sup>117</sup>, nussecreet<sup>46 96 15</sup>, tracheobronchiaalsecreet<sup>70</sup>, zweet<sup>83</sup>, labyrintvloeistof, vloeistoffen uit verschillende delen van het oog, synoviavocht<sup>104</sup>, urine en uiteraard lymfe.

Bij vele bovengenoemde lichaamsvloeistoffen blijkt de onderlinge verhouding van de verschillende serumeiwitcomponenten in die zin gewijzigd, dat, in vergelijking met serum, de hoog-moleculaire eiwitten relatief minder voorkomen, en soms geheel afwezig zijn. Opvallend is dat het IgG/IgA quotiënt vrijwel steeds lager is dan dit quotiënt in serum. Amnionvloeistof en zweet onder andere maken hierop een uitzondering. Aangevoerd werd, dat het IgA uit speeksel niet geheel identiek is met serum-IgA (verschillen in sedimentatieconstanten en immunologische verschillen), hetgeen een argument was voor lokale productie in de speekselklier. Deze lokale produktie werd door Tomasi e.a. (1964)<sup>121</sup>

ook bewezen. Daarnaast werd een selectief IgA transport van serum naar parotis-vloeistof waarschijnlijk gemaakt.<sup>109</sup> In hoofdstuk 5 wordt hier verder op ingegaan.

Het gehalte aan serumeiwit van de verschillende lichaamsvloeistoffen wordt veelal niet opgegeven. Het is, indien bepaald, steeds lager dan in serum. Bij exsudaten en transsudaten als ontstekingsoedeem en pericardvloeistof is dit vrij hoog: tot ongeveer 75 % van het serumeiwitgehalte.<sup>45 117</sup> Hier is echter een constante uitwisseling van eiwit tussen transsudaat en serum, zodat niet gesproken kan worden van een verlies van eiwit. In gal bijvoorbeeld bedraagt het serumeiwitgehalte 6 tot 40 mg/100 ml.<sup>49 102</sup> Langs deze weg worden dus slechts enige honderden milligrammen serumeiwit per dag uitgescheiden.

## B. METHODEN WAARBIJ GEBRUIK WORDT GEMAAKT VAN RADIO-ACTIEF GEMERKTE STOFFEN

Het gebruik van een radio-actief gemerkte stof heeft bij het onderzoek naar de serumeiwuitscheiding in het maagdarmkanaal het grote voordeel, dat kwantitatief opvangen van maagdarmsap op verschillende niveaus niet nodig is. Bovendien is hiermede een kwantitatieve bepaling eenvoudig. Tevens kan bij merken van een serumeiwit het metabolisme daarvan worden nagegaan. Hierbij moet echter aan een aantal voorwaarden worden voldaan:

- a. De stralingsdosis dient binnen toelaatbare grenzen te vallen.
- b. Het isotoop moet vast aan het molecuul gebonden zijn, en eerst daarvan loskomen bij de volledige afbraak van het eiwitmolecuul; alle geïnjiceerde radio-activiteit moet eiwitgebonden zijn.
- c. Het metabole gedrag van het gemerkte en ongemerkte eiwit moet identiek zijn.
- d. Het vrijgekomen isotoop mag niet worden uitgescheiden in het maagdarmkanaal (hetgeen abusievelijk een te hoge eiwuitscheiding in de tractus digestivus zou doen berekenen).
- e. De uit degradatie van in het maagdarmkanaal uitgescheiden gemerkte eiwitten vrijgekomen isotopen mogen niet worden geresorbeerd (het aandeel van de tractus digestivus in het eiwitkatabolisme wordt dan te laag gemeten).
- f. Tenslotte spelen een aantal commerciële factoren een rol, als eenvoud van productie en meting, prijs, houdbaarheid etc.

In het kort worden hier een aantal testsubstanties besproken.

### 1. S<sup>35</sup>-methionine

De incorporatie van dit aminozuur bij de synthese van eiwitten kan aangeven, of anabolisme en katabolisme sterk afwijken van de norm. Het is niet mogelijk, het metabolisme van één bepaald eiwit aldus te meten, reden waarom deze methodiek weinig meer wordt gebruikt. Bovendien is zij niet goed te hanteren omdat vrijgekomen isotopen weer worden geïncorporeerd in nieuw gesynthetiseerd eiwit.

## 2. Met $J^{125}$ of $J^{131}$ gemerkt serumewit

Zeer veel onderzoek is verricht met  $J^{131}$ -albumine, in mindere mate is het metabolisme van op dezelfde wijze gemerkt gammaglobuline en andere eiwitfracties onderzocht. Merken met behulp van  $J^{125}$  resp.  $J^{131}$  geeft de mogelijkheid, het albumine- en gammaglobulinemetabolisme gelijktijdig te vervolgen.

Als voldoende „koud” eiwit aan het gemerkte eiwit wordt toegevoegd, waardoor de zelfbestraling en daarmee de denaturering vermindert, en een goede joderingsgraad wordt verkregen (hetgeen optimaal geschiedt bij bewerking volgens het „jet-principe” van McFarlane <sup>74</sup>) wordt een preparaat verkregen, dat zich praktisch geheel gedraagt als het ongemerkte eiwit. Het overgrote deel van de kennis omtrent het metabolisme van de verschillende serumewitten is dan ook verkregen met behulp van  $J^{131}$ -merking. Aangezien verschillende charges van een preparaat nooit geheel gelijk zijn, moeten bij turnover-studies steeds normale controlepersonen in het onderzoek worden betrokken ter vergelijking. Blijkt bij hen de halfwaardetijd in serum (die normaliter 13-23 dagen is <sup>13 126 132 143</sup>) verkort te zijn, dan is een te sterk gedenateerd preparaat gebruikt.

Bij het endogeen katabolisme van bijvoorbeeld  $J^{131}$ -albumine komt  $J^{131}$  vrij. Dit nu wordt zeer hoog geconcentreerd in speeksel en maagsap: de clearance van radio-actief jodide door de nier is zelfs geringer nog dan via maag-speekselklier. <sup>52</sup> Dit behoeft voor de bepaling van de degradatiesnelheid, als wordt uitgegaan van het met de urine uitgescheiden isotoop, geen bezwaar op te leveren, daar deze  $J^{131}$  in het verdere beloop van het maagdarmkanaal weer wordt geresorbeerd, en met de urine wordt uitgescheiden. Wel is er dus een tijdsverschuiving. Bij de afbraak van in de darm uitgescheiden gemerkte eiwitmoleculen komt echter eveneens het isotoop vrij. Is er nu een matig verhoogde eiwituitscheiding in het bovenste deel van het maagdarmkanaal, dan kan een zó groot deel van de isotopen worden teruggeresorbeerd, dat een in vergelijking met de controles normale activiteit in de faeces wordt gemeten. De verhoogde uitscheiding van de radio-activiteit in de urine geeft dan wel een versterkt katabolisme aan, zonder dit evenwel nader te kunnen lokaliseren. Voor de diagnostiek van versterkte serumewituitscheiding in de distale darmgedeelten voldoet  $J^{131}$ -albumine goed, waarbij deze methode het voordeel heeft boven een gemerkte kunststof als polyvinylpyrrolidon (PVP), dat gelijktijdig plasmavolume, totaal lichaamsalbumine en albumineturnover kunnen worden bepaald, vooropgesteld, dat de patiënt zich in een steady-state bevindt. Zo kan soms worden vastgesteld, dat er naast een versterkte gastrointestinale serumewituitscheiding tevens een verlaagde synthese is als oorzaak van een hypalbuminemie.

Bij de beoordeling van de activiteit in de faeces dient dus in aanmerking te worden genomen, dat in vergelijking met de eigenlijke eiwituitscheiding en de uitscheiding van bijvoorbeeld PVP, het percentage van de geïnjecteerde activiteit bij versterkt eiwitverlies in de distale darm en bij

diarree relatief hoog is, bij proximaal verlies laag. Er is dan ook geen significante correlatie tussen de hoogte van de faecesactiviteit en het serumalbuminegehalte. Een verder nadeel van het  $J^{131}$ -albumine is, dat dit wegens de radiochemische instabiliteit maar gedurende 3 à 4 weken na de productie kan worden gebruikt.

Opname in de schildklier wordt voorkomen door deze te blokkeren met lugol. De uitscheiding wordt opgegeven als percentage van de geïnjecteerde hoeveelheid (25-50 micro Curie), en gemeten in de faeces, die gedurende 4 of 5 dagen na toediening worden verzameld. De volgende normaalwaarden worden opgegeven: Jarnum (1961)<sup>63</sup>: 0-0.39 %, gemiddeld 0.14 %, Wetterfors e.a. (1963)<sup>139</sup>: minder dan 1 %, Vesin e.a. (1963)<sup>128</sup>: minder dan 0.5 %. Soms ook wordt de dagelijkse faecesactiviteit opgegeven als percentage van de totale lichaamsactiviteit op die dag. Onder normale omstandigheden is dit minder dan 0.08 % (Waldmann, 1964)<sup>132</sup>, volgens Steinfeld e.a. (1960)<sup>113</sup> gemiddeld 0.03 % ofwel minder dan 1 % van de dagelijkse totale uitgescheiden radio-activiteit.<sup>112</sup>

Tenslotte moet nog worden opgemerkt, dat het uitsluitend opgeven van de halfwaardetijd in serum onvoldoende informatie geeft. Niet alleen is deze afhankelijk van het gebruikte preparaat, en vooral ook van de mate, waarin degradatie is opgetreden, ook wordt de berekening van de  $T_{1/2}$  beïnvloed door de tijdsperiode, waarover de observatie zich uitstrekt.<sup>88</sup> Voorts wordt men door een verkorte halfwaardetijd, die een gevolg is van een verhoogd katabolisme, natuurlijk niet geïnformeerd over de plaats van de versterkte degradatie.

### **3. Met radio-actief jodium gemerkt serumeiwit in combinatie met een ionenwisselaar**

Het grootste bezwaar tegen het gebruik van met jodium gemerkt serumeiwit is dus wel, dat het niet goed te gebruiken is ter kwantificering van de normale en pathologische eiwituitscheiding in de tractus digestivus, omdat door digestie van in de darm getreden gemerkt eiwit, het isotoop vrij komt, en word geresorbeerd. Jeejeebhoy en Coghill<sup>64</sup> introduceerden in 1961, teneinde dit te voorkomen, het oraal gebruik van een jodiumbindende ionenwisselaar. De te onderzoeken persoon krijgt vanaf 1 à 2 dagen vóór de infusie van  $J^{131}$ -albumine, 5 g amberlite IRA 400 (Cl) 200, welke dosis om de 4 uren wordt herhaald voor de duur van het onderzoek. In de faeces wordt aldus onder normale omstandigheden van de geïnjecteerde dosis 1.7 - 1.9 % per dag teruggevonden, volgens Vaish e.a. (1965)<sup>126</sup> 1.3 - 3.4 %, Nusslé en Royer (1963)<sup>81</sup> minder dan 12 % van de intravasculaire activiteit per dag. Er zou geen relatie zijn tussen de faecesactiviteit en het endogene katabolisme, terwijl van de in de darm uitgescheiden eiwitgebonden, en door digestie vrijgekomen isotopen ongeveer 80 % zou worden gebonden. Dit laatste was de recovery in de faeces na het gelijktijdig per os geven van gemerkt eiwit en ionenwisselaar. Beide groepen onderzoekers menen, dat de binding van vrij jodium, afkomstig van de endogene degradatie, te verwaarlozen zou zijn, mede daar ruim lugol werd bijgegeven. Jones en Morgan

(1963)<sup>48</sup> vonden echter een correlatie tussen de activiteit in urine en faeces, waaruit geconcludeerd werd, dat de aan de ionenwisselaar gebonden radio-activiteit voornamelijk afkomstig is van jodium, dat bij katabolisme buiten het maagdarmkanaal is vrijgekomen. Uit verder onderzoek bleek, dat de cumulatieve faecesactiviteit praktisch gelijk was, of nu gemerkt natriumjodide dan wel gemerkt serumalbumine werd geïnjecteerd.<sup>35 36 56</sup> De activiteit in de faeces na intraveneuze toediening van gemerkt jodide kan tot 47 % bedragen, terwijl van volledig door amberlite gebonden  $J^{131}$ -jodide, per os ingenomen, in 4 dagen tot 30 % in de urine verschijnt.<sup>22 36</sup>

Zowel de exogene als de endogene turnover wordt met deze methode foutief berekend omdat:

- de ionenwisselaar vooral het overgrote deel van de, als vrije  $J^{131}$  in de tractus digestivus via speekselklieren, maag etc. uitgescheiden, isotopen bindt; deze zijn afkomstig van het endogene katabolisme, en van „verontreiniging” van het preparaat;
- slechts een deel van de isotopen, afkomstig van in het maagdarmkanaal uitgescheiden  $J^{131}$ -albumine wordt gebonden door de ionenwisselaar, mede omdat deze intermitterend wordt ingenomen (ook bij hoger en frequenter dosering<sup>22</sup>);
- de binding van amberlite met  $J^{131}$  niet zeer hecht is.

Voor turnoverbepalingen is deze methodiek dan ook niet geschikt. Wel is het mogelijk, een verhoogde serumeiwuitscheiding in het maagdarmkanaal vast te stellen. Echter is het innemen van de amberlite potentieel niet ongevaarlijk, en in ieder geval voor de patiënt zeer onaangenaam. Mede omdat betere diagnostische hulpmiddelen ter beschikking zijn gekomen, dient de methode dan ook niet meer gebruikt te worden.

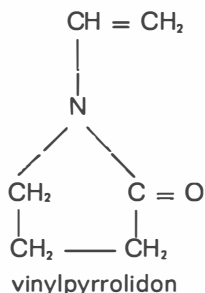
#### 4. Gemerkt polyvinylpyrrolidon (PVP)

Polyvinylpyrrolidon (PVP) is reeds lang bekend als plasmavervangmiddel, en als zodanig in de tweede wereldoorlog zeer veel gebruikt. Ravin e.a. (1952)<sup>93</sup> merkten dit macromolecuul met  $J^{131}$  en  $C^{14}$ , en vonden in de eerste-24-uursfaeces 0.3 - 0.5 % van de intraveneuze dosis terug. Het is een grote verdienste van Gordon<sup>44</sup> geweest, deze  $J^{131}$ -PVP in 1959 te hebben geïntroduceerd als hulpmiddel om een verhoogde serumeiwuitscheiding vast te stellen.

Hiertoe wordt gebruikt een preparaat met een gemiddeld molecuulairgewicht van ongeveer 40.000, lager dus dan van albumine. Bewaard op 0 - 4° C (pH 5.5 - 6.5) is dit gedurende enige maanden houdbaar, en men behoeft dus alleen rekening te houden met de fysische halfwaardetijd van  $J^{131}$ .<sup>96</sup> De gebruikelijke dosis bedraagt 20 - 40 micro Curie  $J^{131}$ -PVP; voor kinderen is deze lager. Teneinde opname van vrij  $J^{131}$  door de schildklier te voorkomen wordt de dag vóór injectie Solutio Lugoli per os gegeven, hetgeen nog enkele dagen wordt voortgezet.

De stof is inert ten opzichte van de spijsverteringszappen, is echter in basisch milieu minder stabiel, maar wordt behalve in urine en maag-





darmkanaal nergens in hoeveelheden van betekenis uitgescheiden. In het dierexperiment bleek een geringe excretie in de gal<sup>93</sup>, en ook bij de mens, gemeten aan de uitwendige galfistel, is de uitscheiding langs deze weg minimaal: plus-minus 0.2 %.<sup>61</sup> De urine-uitscheiding is afhankelijk van de gebruikte molecuulgrootte, en bedraagt in 48 uren 40 - 80 %.<sup>93</sup> Rubini (1961)<sup>101</sup> vond in de eerste-24-uursurine gemiddeld 33.4%, in 5 dagen gemiddeld 49.9 % bij normale

controlepersonen. Blijkens eigen onderzoek (hoofdstuk 3) is de uitscheiding in de urine afhankelijk van de nierfunctie. In de faeces, die gedurende 4 of 5 dagen worden verzameld, bevinden zich bij normale personen minder dan 1.5 %, <sup>44</sup> 1.6 % <sup>61</sup> of 1 %<sup>10 96 120</sup> van de geïnjecteerde dosis, al naar het gebruikte preparaat.

De niet uitgescheiden J<sup>131</sup>-PVP bevindt zich in de skeletspieren, huid, en vooral in de lever, en wordt met name in het R.E.S. opgeslagen. De placentaire en bloedhersenbarrière zouden niet gepasseerd kunnen worden.<sup>93</sup> Wel is het snel in lymfe aantoonbaar. De halfwaardetijd in serum bedraagt 8 tot 12 uren, soms veel langer, en is afhankelijk van het moleculairgewicht. Na orale toediening wordt in de faeces van 4 dagen ongeveer 90 % teruggevonden. Er is dus enige resorptie vanuit het maagdarmkanaal.<sup>44 120</sup> Soms wordt een lager percentage opgegeven, maar waarschijnlijk is, dat dan werd uitgegaan van een minder goed preparaat, waarin zich een relatief grote hoeveelheid dialyseerbaar J<sup>131</sup> bevond.<sup>62</sup> De activiteit die in de urine wordt gemeten na orale toediening is gering, en praktisch geheel dialyseerbaar.<sup>90 120</sup> Hypoproteïnemie en diarree per se geven geen verhoging van de J<sup>131</sup>-PVP uitscheiding in de faeces.<sup>29</sup>

Gordon, en na hem ook anderen,<sup>29 61</sup> meende dat er een omgekeerde correlatie bestaat tussen de activiteit in de faeces en de hypoproteïnemie bij sommige vormen van versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding. Vaak echter wordt geen verband tussen beide grootheden gevonden, hetgeen onder meer zou berusten op het feit, dat verschillende charges niet steeds dezelfde verdeling van moleculairgewicht hebben.<sup>84</sup> Dit is ook de reden, waarom steeds enige controlepatiënten tegelijkertijd moeten worden onderzocht. Voorts behoeft de eiwituitscheiding in de tractus digestivus niet constant te zijn; is wisseling zelfs waarschijnlijk. Gezien de korte halfwaardetijd van J<sup>131</sup>-PVP in het bloed geeft de radio-activiteit in de faeces van 4 dagen slechts weer, de hoeveelheid, die in een relatief korte tijd in het maagdarmkanaal werd uitgescheiden: er wordt dus een „momentopname” gemaakt. Het metabolisme van PVP is totaal verschillend van enig serumeiwit; terwijl de PVP-test de excretie van deze stof in het maagdarmkanaal meet, en dus slechts een index vormt voor het exogeen katabolisme van de serumeiwitten, is de hoogte van een eiwitfractie in het serum de resultante van synthese, exogeen en endogeen katabolisme. Voorts behoeft

het serumalbuminegehalte niet steeds noodzakelijkerwijs parallel te lopen aan het totale lichaamsalbumine. Bovendien is er nog van een lichte resorptie van PVP uit het maagdarmkanaal sprake. Meerdere redenen zijn er dus, die een correlatie in de weg staan.

Met deze testsubstantie moge de serumeiwituitscheiding dan niet kwantitatief gemeten kunnen worden, desniettemin is met  $J^{131}$ -PVP een bevredigende, en eenvoudig uit te voeren, semikwantitatieve benadering mogelijk. Men dient daarbij in het oog te houden, dat met name de eerste dag een groot deel van de geïnjecteerde activiteit in de urine wordt uitgescheiden, hetgeen betekent, dat besmetting van de faeces met urine een bron van fouten is. De bruikbaarheid van  $J^{131}$ -PVP wordt daardoor bij vrouwen, en vooral bij kinderen, nadelig beïnvloed. Bijverschijnselen na intraveneuze injectie worden slechts sporadisch waargenomen, en bestaan uit een oppressiegevoel in de borst, rugpijn, flushing en zeer zelden een circulatoire collaps en kortdurend bewustzijnsverlies.<sup>61</sup> Deze verschijnselen verdwijnen binnen enkele minuten.

##### 5. Met $Cr^{51}$ gemerkt serumalbumine en $Cr^{51}Cl_3$

Waldmann stelde in 1961<sup>129</sup> het gebruik van  $Cr^{51}$ -albumine voor, om de gastrointestinale eiwituitscheiding te meten. Dit isotoop heeft boven  $J^{131}$  het grote voordeel, vanuit het maagdarmkanaal nauwelijks te worden geresorbeerd, en ook, als vrije isotoop, daarin praktisch niet te worden gesecerneerd.<sup>31</sup> Dit geeft de mogelijkheid, door intubering het „lek” nader te kunnen lokaliseren, zoals dit ook met  $J^{131}$ -PVP mogelijk is. Als deze laatste wordt ook het  $Cr^{51}$ -albumine in lever en milt gestapeld, echter relatief meer door een lagere uitscheiding in de urine. De halfwaardetijd in serum is dan ook langer. De excretie via de gal is, evenals van  $J^{131}$ -PVP, gering.

Bij normale controles bedraagt de uitscheiding in de faeces van 4 dagen gemiddeld 0.23 %, en maximaal 0.63 % van de injectiedosis.<sup>129</sup> De activiteit in de faeces zou in pathologische gevallen omgekeerd evenredig zijn met de serumalbumineconcentratie, en goed correleren met de „fractional catabolic rate” van  $J^{131}$ -albumine.<sup>135</sup> Door de activiteit in faeces en serum in een bepaalde periode te vergelijken, is een „plasmaclearance” te berekenen:

$$\text{plasmaclearance} = \frac{\text{activiteit in de faeces van 24 uur}}{\text{gemiddelde activiteit in serum in deze 24 uur}} \quad (\text{ml/24 uur})$$

Deze berekening is nauwkeuriger dan het alleen opgeven van de faeces-activiteit, omdat aldus gecorrigeerd wordt voor een meer of minder snelle verdwijning van de testsubstantie uit het plasma. Onder normale omstandigheden wordt, aldus berekend, 5 - 25 ml. plasma per dag in de darm verloren,<sup>122 130</sup> soms worden iets hogere waarden opgegeven: tot 60 ml. per dag.<sup>111</sup> Voor deze berekeningen is wel een regelmatige darmpassage nodig met één à twee defaecaties per dag.

Dat met  $Cr^{51}$ -albumine de albumineturnover echter niet kan worden gemeten, bleek al snel uit de korte halfwaardetijd (tot 9 dagen) in ver-

gelijking met  $J^{131}$ -albumine. Mogelijk is dit enerzijds een gevolg van denaturatie van het eiwit; met zekerheid is evenwel aangetoond, dat het isotoop van het eiwitmolecuul losraakt, en wordt gebonden aan andere eiwitfracties, met name aan transferrine.<sup>122</sup> De hoeveelheid, die aan transferrine wordt gebonden, wordt mede bepaald door de mate, waarin dit eiwit is verzadigd met ijzer.

Gezien deze verschuiving van het isotoop naar andere eiwitfracties leek het ook mogelijk,  $Cr^{51}Cl_3$  direct intraveneus te injecteren, om aldus een „in vivo labelling” te verkrijgen. Na toediening van in vitro bereid  $Cr^{51}$ -albumine en  $Cr^{51}$ -serum, en  $Cr^{51}Cl_3$ , bleek bij vergelijkend onderzoek dat er wel geringe verschillen waren in de uitscheiding in urine tussen deze testsubstanties,<sup>96</sup> <sup>123</sup> maar nauwelijks in de faecesuitscheiding. Het gebruik van  $Cr^{51}Cl_3$  heeft de  $Cr^{51}$ -albumine dan ook verdrongen, omdat het eenvoudiger te verkrijgen is, en het nadeel mist van onderscheid in de verschillende charges.

#### **6. Met $Nb^{95}$ gemerkt serumalbumine**

Jeejeebhoy e.a. (1965)<sup>66</sup> verrichtten onderzoek met  $Nb^{95}$ -gemerkt serumalbumine, omdat dit isotoop weinig vanuit het maagdarmkanaal wordt geresorbeerd, en zich goed aan serumeiwit laat hechten. Bij drie controlepersonen bleek hiervan de halfwaardetijd in serum goed overeen te komen met die van  $J^{131}$ -albumine. De uitscheiding van het isotoop met de urine is echter zeer traag, zodat bij studies betreffende het metabolisme steeds van plasmametingen zou moeten worden uitgegaan, waarin dan gebonden en vrije isotoop moeten worden gescheiden. Voorts bleek de distributieruimte, gemeten 10 minuten na injectie, zeer groot te zijn, wat resulteerde in onwaarschijnlijk grote plasma-volumina. Waarschijnlijk is dit het gevolg van snelle opslag in de lever van gedatureerd eiwit.

Met  $Nb^{95}$ -albumine is wel een verhoogde serumeiwituitscheiding in de darm te meten, met de huidige preparaten echter niet het albumine-metabolisme, zodat er geen voordelen zijn boven  $Cr^{51}Cl_3$  of  $J^{131}$ -PVP.

#### **7. Met $Cu^{67}$ gemerkt ceruloplasmine**

$Cu^{67}$ -gemerkt ceruloplasmine is een zeer geschikte testsubstantie voor de diagnostiek van de versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding, daar maar weinig isotoop in urine en gal wordt uitgescheiden, dit in het ceruloplasminemolecuul blijft voor de levensduur van het molecuul, reincorporatie van isotoop na katabolisme door orale kopertoe-diening grotendeels kan worden voorkomen, en resorptie vanuit en secretie in het maagdarmkanaal gering zijn.<sup>114</sup>

Over het albuminemetabolisme, waarin men bij een hypoproteïnemie in het algemeen meer geïnteresseerd is dan in het ceruloplasminemetabolisme, worden echter geen informatie verkregen, zodat aan deze testsubstantie maar zelden de voorkeur kan worden gegeven boven  $Cr^{51}Cl_3$  of  $J^{131}$ -PVP. Daarnaast wordt toepassing zeer geremd door de hoge kostprijs.

## 8. Met $\text{Fe}^{59}$ gemerkt ijzer-dextran

Deze stof, die een gemiddeld moleculairgewicht heeft van 180.000, werd in 1966 door Andersen en Jarnum<sup>5</sup> geïntroduceerd voor de diagnostiek van de versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding. Na intraveneuze toediening wordt bij normalen minder dan 0.7 % van de dosis, die bij volwassenen 5 - 12 micro Curie bedraagt, in de faeces van 4 dagen teruggevonden. Na orale toediening bleek er nauwelijks resorptie vanuit het maagdarmkanaal plaats te vinden. De uitscheiding in de faeces correleert goed met die van  $\text{Cr}^{51}$ -albumine.  $\text{Fe}^{59}$ -ijzer-dextran wordt in het R.E.S. opgenomen. Vrijgekomen isotoop wordt tijdens de testperiode maar heel weinig in erythrocyten opgenomen, eveneens maar weinig in ferritine in het darmmucosa-epitheel, zodat dit de test weinig stoort.

Ook hier is slechts een semikwantitatieve benadering van de serumeiwituitscheiding in de darm mogelijk. Het grote voordeel boven andere testsubstanties is evenwel, dat  $\text{Fe}^{59}$ -ijzer-dextran niet in de urine wordt uitgescheiden, zodat ook bij kinderen een betrouwbaar onderzoek mogelijk is. Anderzijds heeft dit als nadeel, dat de stralingsdosis mede hierdoor vrij hoog wordt.

Resumerend kan worden gesteld, dat voor de meting van het metabolisme van een eiwit er, op een enkele uitzondering na, nog geen betere methodiek is ontwikkeld, dan de merking van dat eiwit met radioactief jodium. De diagnostiek van de versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding kan het best geschieden met  $\text{I}^{131}$ -PVP of  $\text{Cr}^{51}\text{Cl}_3$ ; in bruikbaarheid onlopen deze elkaar weinig, al zijn er geringe praktische voordelen aan laatstgenoemde (langer te bewaren, minder controlepersonen nodig). Als uitgebreide informatie gewenst is over albumineturnover én hoogte van de serumeiwituitscheiding in het maagdarmkanaal, dan kan een onderzoek worden ingesteld met een combinatie van  $\text{I}^{131}$ -PVP of  $\text{Cr}^{51}\text{Cl}_3$  met  $\text{I}^{125}$ -albumine. Bij kinderen geniet waarschijnlijk, naar de momenteel bekende gegevens, de toepassing van  $\text{Fe}^{59}$ -ijzer-dextran de voorkeur.

## § 3. Serumeiwitmetabolisme en maagdarmkanaal

Een compilatie uit de uitgebreide literatuur over het metabolisme van enkele serumeiwitten onder normale omstandigheden wordt in tabel 1-1 gegeven. Onderscheid in eigenschappen van de verschillende gemerkte preparaten van één eiwit, en het ontbreken van een communis opinio betreffende de te gebruiken berekeningstechnieken zijn er oorzaak van, dat de getallen veelal vrij ver uiteenliggen.

Synthese en degradatie van een eiwit worden door vele omstandigheden beïnvloed. Zo stijgt het albuminekatabolisme bij operaties,<sup>16 60 76</sup> brandwonden,<sup>16</sup> trauma,<sup>72</sup> kortdurend verblijf op grote hoogte,<sup>118</sup> bij vele

Protein	Plasmaconc. (g/100 ml)	T <sub>1/2</sub> in plasma (days)	degradation (perc. per 24 hours of the total pool)	degradation (perc. per 24 hours of the intravascular pool)	Turnover (mg/kg/24 hours)	Intravascular portion of the total pool (%)	Literature a.o.
albumin	3.3-5.0	13-23	3.5-5.5	5.5-14.5	120-230	34-48	13 67 104 105 126 132 138
transferrin	0.25	7-12	4-8	8-18	14-25	37-59	61 67 104
fibrinogen	0.30-0.41	3-5.5	12-16		20-36	66-80	18 61 104 119
IgG	0.8-1.6	15-29	2.5-4.5	4-8.5	12-51	38-47	1 38 61 104 134
IgA	0.019-0.495	4.5-6.5	15	14-37	2-55	40	95 108 115 116
IgM	0.057-0.198	3.8-6.5		10-25	3.16-16.9	65-100	1 11 17 104 116
IgD	0.0003-0.0141	2.8		18-60	0.028-1.49	63-86	95
cerulopl.	0.033-0.045	5.5-6.6		17.8	1.92-3.76	67-71	133

Table 1-1. Data on the metabolism of some serumproteins

ziekten van het maagdarmkanaal, thyreotoxicode <sup>72</sup> etc., en daalt dit bij laag-eiwit-dieet, <sup>37 57</sup> en groeihormoonoedening. <sup>65 72</sup> De bij het zeldzame ziektebeeld van de an-albuminemie waargenomen lange halfwaardetijd van J<sup>131</sup>-albumine wijst er op, dat er naast de synthesesstoornis tegelijkertijd een vertraagd katabolisme aanwezig is. <sup>131</sup> De albuminesynthese wordt zelfs door de omgevingstemperatuur beïnvloed. <sup>98</sup> Bij hypogammaglobulinemie wordt eveneens wel een albumine-hypo-anabolisme gezien, <sup>132</sup> maar gezien de tevens vaak aanwezige malabsorptie behoeft dit nog geen direct verband te houden: er kan een tekort aan bouwstenen in het spel zijn.

Het verhoogde katabolisme behoeft niet altijd het gevolg te zijn van een versterkte endogene degradatie of van een versterkte uitscheiding via huid of maagdarmkanaal. Grote hoeveelheden serum-eiwitten kunnen soms met sputum verloren gaan, <sup>19</sup> of aan de circulatie worden onttrokken door bijvoorbeeld ophoping in ascites- of pleuravocht. <sup>100</sup> Voorts kan een verhoogde vaatpermeabiliteit een abnormale distributie geven, <sup>47</sup> zodat er een laag serumalbuminegehalte is bij een normaal totaal lichaamsalbumine.

Veelal zal een verhoogd albumine-katabolisme aanleiding zijn tot een verhoogde synthese. Evenwel kan deze slechts stijgen tot ongeveer twee maal de normale synthese, <sup>61 138</sup> ook in het dierexperiment. <sup>42</sup> Bij een normaal serumalbuminegehalte, normaal plasmavolume en normale verdelingssituatie kan er dus toch wel een verhoogde turnover in het spel zijn.

Het gammaglobulinemetabolisme verloopt verschillend en onafhankelijk van het albuminemetabolisme. Een verhoogde uitscheiding in de tractus digestivus en lage serumspiegel zijn geen prikkel voor een verhoogde synthese. <sup>116 134</sup> Deze hangt grotendeels af van de antigene stimulatie. <sup>34</sup> Hoewel is waargenomen, dat er bij hypoproteïnemie door verhoogde uitscheiding van serum-eiwitten in het maagdarmkanaal een verhoogde gammaglobulinesynthese kan zijn, is de daaruit getrokken conclusie, dat de lage oncotische druk hiervoor de stimulans moest wezen, <sup>8</sup> onzes inziens niet bewezen. Behalve een hypo-anabolisme kan ook een geïsoleerd hyperkatabolisme van een der immuunglobulinen voorkomen. <sup>143</sup>

Voor sommige serum-eiwitten is de „fractional catabolic rate” onafhankelijk van de plasmaconcentratie, voor andere is deze daarmede evenredig of omgekeerd evenredig. <sup>104 122</sup> Aangezien voorts de stimulans voor het anabolisme van de verschillende serum-eiwitten dus niet dezelfde is, is het mogelijk, dat bij een dagelijks verlies van een zekere hoeveelheid plasma de verhouding van de eiwitfracties zich wijzigt. Daar komt nog bij, dat sommige eiwitten zich grotendeels in plasma bevinden (IgM, IgD, fibrinogeen en ceruloplasmine) andere voor een veel geringer deel (zie tabel 1-1). De serumspiegel van een fractie, die haar synthese weinig kan opvoeren, als albumine, daalt sneller dan die van een eiwit, dat een veel hoger synthese kan opbrengen. Zo kan, mits er voldoende antigene stimulatie is, het gammaglobulinegehalte ondanks een verhoogde uitscheiding toch normaal of zelfs verhoogd zijn.

Naar plaats onderscheidt zich het katabolisme in een endogeen en een exogeen katabolisme. Endogeen katabolisme vindt plaats door directe opname van eiwitten uit plasma of interstitiële vloeistof in de weefselcellen. De hoogte van het endogene katabolisme varieert mogelijk voor de verschillende serum eiwitten.<sup>104</sup> Onder exogeen katabolisme wordt verstaan de uitscheiding van serum eiwitten aan het lichaamsoppervlak. Eén der exogene katabolismewegen is het maagdarmkanaal. Algemeen is men het er wel over eens, dat onder pathologische omstandigheden het grootste deel van het serum eiwitkatabolisme in de tractus digestivus plaats vindt, maar het aandeel van het gastrointestinale katabolisme in het totale katabolisme onder normale omstandigheden blijft in discussie.

Wetterfors e.a. (1960)<sup>140</sup> gaven  $J^{131}$ -albumine intraveneus, en onderzochten dan het in vivo gebufferd maagsap bij afgesloten pylorus. Tevens maten zij de activiteit in de vloeistof, waarmede via een catheter een afgesloten stuk dunne darm van 30 cm. lengte (bij intacte circulatie) werd gespoeld. Als alleen de met trichloorazijnzuur precipiteerbare activiteit werd gerekend, dan bedroeg de albumine-eliminatie in de maag 0.9 - 1.3 g/24 uur, in de dunne darm 2.1 - 3.4 g/24 uur. Cohen e.a. (1962)<sup>25</sup> maten maar de helft na uitdialyseren van vrij jodium. Werd door Wetterfors e.a. (1960)<sup>140</sup> ook het vrije  $J^{131}$  meegeteld, dan was dit respectievelijk 4 - 6 g/24 uur (totale degradatie plus minus 12 g/24 uur). De conclusie hieruit luidde dan ook, dat het grootste deel van het albumine katabolisme via het maagdarmkanaal plaatsvindt. Met name voor de berekening van het maagaandeel lijkt het echter onjuist, het vrije jodium mee te tellen, daar de maag het bij endogeen katabolisme vrijgekomen  $J^{131}$  uitscheidt. Voor de darm is dit in veel geringer mate het geval. Verder onderstelt een proefopstelling als deze, dat de operatie het katabolisme niet verandert, hetgeen toch vaak wel het geval is.<sup>43</sup> Ook mogen de manipulaties aan de darmen geen microtraumata geven. De experimenten met evisceratie bij proefdieren zijn dan ook wel een zeer weinig fysiologische benadering van het probleem van de normale serum eiwituitscheiding. Tenslotte wordt er van uitgegaan, dat het gehele ileum of jejunum zich gedraagt als het onderzochte deel. Het onderzoek bij konijnen van Armstrong e.a. (1960),<sup>7</sup> bij schapen door Campbell e.a. (1961),<sup>20</sup> en bij honden door Glenert e.a. (1962)<sup>43</sup> leidt eveneens tot de conclusie, dat het aandeel van het maagdarmkanaal in het totale katabolisme zeer aanzienlijk is (ongeveer zelfde methodiek als Wetterfors e.a., 1960).<sup>140</sup> Ullberg e.a. (1960)<sup>124</sup> maakten autoradiogrammen van vriescoupes van gehele buiken van katten en muizen, die enige uren na injectie van  $J^{131}$ -albumine waren opgeofferd. Zij vonden daarbij een sterke activiteit in darmwand en darmlumen, ook als de pylorus afgesloten was geweest, en geringe activiteit in maaglumen en maagwand. Werd  $J^{131}$ -iodide gebruikt, dan werd veel activiteit in de maag gevonden, en maar weinig in de darmen.  $J^{131}$ -albumine hoopt zich dus ook onder normale omstandigheden in de darmen op.

Onderzoek met gemerkt albumine bij drie patiënten met uitgebreide dunne darmresecties, 2 tot 12 jaren na de operatie, gaf een meer dan

tweemaal verlengde halfwaardetijd in serum te zien bij twee der drie patiënten, vergeleken met normale controlepatiënten. Bij de derde patiënt was deze niet verlengd, maar deze had een verhoogde uitscheiding van  $\text{Cr}^{51}\text{Cl}_3$  met de faeces.<sup>141</sup> Ook dit onderzoek geeft dus aanwijzing voor een belangrijke rol van het maagdarmkanaal bij het eiwitmetabolisme, zij het, dat een der patiënten een flinke hypoproteïnemie had.

Uit proeven bij honden, waarbij voor de proteolytische activiteit in de verschillende darmdelen werd gecorrigeerd, bleek, dat per  $\text{cm}^2$  de albumine-degradatie het grootste was in het duodenum, het laagst in de maag.<sup>137</sup> Van het totale katabolisme geschiedde gemiddeld 24 % in het jejunum, 21 % in het ileum, 17 % in het duodenum, tezamen dus 2/3 van het totale katabolisme), en in de maag minder dan 10 %. Bij dit onderzoek leek, gezien de plasma-activiteitscurve, het operatietrauma maar gering. De verhouding in katabolisme-aandeel loopt parallel aan de doorbloeding van de verschillende darmdelen. De degradatie in het maagdarmkanaal zou na maaltijden, als de doorbloeding sterker is, zeer wel nog groter kunnen zijn dan genoemd 2/3 deel. Steun voor deze veronderstelling lijken de experimenten van Dich en Nielsen (1961)<sup>30</sup> te kunnen geven. Zij vonden tijdens proeven bij varkens een versterkte passage van gemerkt eiwit naar het darmlumen toe na instillatie van een vloeistof.

Gammaglobuline wordt blijkens isotoopstudies eveneens in het maag-darmkanaal gedegradieerd.<sup>4 15 25 30</sup> Bij de hond voor gemiddeld plusminus 40 % van het totale katabolisme.<sup>4</sup> Dit percentage lag hoger, als een hypertone vloeistof in de darm werd gebracht, ook als de vena portae werd afgeklemd.

De tot nu toe genoemde waarnemingen pleiten alle voor een groot aandeel van de tractus digestivus in het serumeiwitkatabolisme, althans voor het albumine en waarschijnlijk ook gammaglobuline. Gezien het soms geïsoleerd versterkte katabolisme van een eiwit<sup>131 132</sup> is het niet zeer waarschijnlijk dat de gastrointestinale degradatie van de serum-eiwitten alleen wordt veroorzaakt door lekkage van een zekere hoeveelheid plasma per tijdseenheid. Een dergelijk aselectief mechanisme lijkt ook weinig fysiologisch. Daarom zijn de berekeningen met  $\text{Cr}^{51}$ -albumine of  $\text{Cr}^{51}\text{Cl}_3$ , waaruit een darmaandeel van ongeveer  $1\frac{1}{2}$  - 13 % van het dagelijkse totale plasmaverlies wordt afgeleid, onzes inziens niet in tegenspraak met de resultaten van de  $\text{J}^{131}$ -albumine onderzoeken. Het is namelijk zeer wel mogelijk, dat in de tractus digestivus relatief meer albumine dan plasma wordt uitgescheiden. De onderzoeken met een ionenwisselaar kunnen in dit verband beter buiten beschouwing worden gelaten. Hetzelfde geldt voor  $\text{Nb}^{95}$ -albumine.

Onderzoek met  $\text{Fe}^{59}$ -ijzer-dextran wijst op een lage uitscheiding van dit grootmoleculaire complex in het maagdarmkanaal, hoewel door opname in reticulo-endotheliale cellen in de darmwand een feitelijk hogere uitscheiding wel gemaskeerd zou kunnen worden.<sup>5</sup> Ook kunnen zij, die menen, dat de rol van het maagdarmkanaal bij het serumeiwitkatabolisme maar gering is, wijzen op de studies met  $\text{Cu}^{67}$ -ceruloplasmine: maximaal 20 % van het katabolisme vindt plaats in de tractus digestivus.<sup>133</sup> De



mogelijkheid, dat nog een geringe hoeveelheid van het vrije isotoop wordt geresorbeerd en vervolgens gere-utiliseerd, is evenwel niet uitgesloten.

Een definitief standpunt met betrekking tot het aandeel van het maag-darmkanaal in het totale katabolisme der serumeiwitten kan nog niet worden ingenomen. Met name, omdat er nog geen gemerkte serum-eiwitten bestaan, die voldoen aan alle daaraan te stellen eisen. Vooralsnog lijkt het waarschijnlijk, dat de grootte van dit aandeel voor de verschillende serumeiwitten niet gelijk, en voor bijvoorbeeld albumine relatief hoog is. Misschien zou meer licht gebracht kunnen worden in dit probleem, door onderzoek als van Wetterfors e.a. (1960)<sup>140</sup> te verrichten met ceruloplasmine, dat deels met J<sup>131</sup> en deels met Cu<sup>67</sup> is gemerkt.

Opgemerkt dient te worden, dat het voor de lichaamshuishouding veel verschil maakt, of een serumeiwit in het maagdarmkanaal wordt gekataboliseerd, dan wel, dat de degradatie elders aan het lichaamsoppervlak plaats vindt. De in de tractus digestivus uitgescheiden eiwitten worden immers door de bacterieflora en de verschillende spijsverterings-sappen gesplitst.<sup>12</sup> De splitsingsprodukten worden dan in meer distale darmgedeelten weer geresorbeerd, en voor de resynthese gebruikt. In verband met deze mogelijkheid tot re-utilisatie is dus, economisch gezien, het maagdarmkanaal een zeer gunstige plaats voor degradatie van serumeiwitten.

#### LITERATUUR

- 1 Ahlinder, S., Birke, G., Norberg, R., Olhagen, B., Plantin, L. O. — Metabolic studies with isotope-labelled gammaglobulin. In: Physiology and pathophysiology of plasma protein metabolism. Ed. H. Koblet e.a. Hans Huber publishers Bern-Stuttgart 1965, p. 90.
- 2 Albright, F., Bartter, F. C., Forbes, A. P. — The fate of human serum albumin administered intravenously to a patient with idiopathic hypoalbuminemia and hypoglobulinemia. Trans. Ass. amer. Physicians 62:204 (1949).
- 3 Ammann, A. J., Stiehm, E. R. — Immune globulin levels in colostrum and breastmilk, and serum from formule- and breast- fed newborns. Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 122: 1098 (1966).
- 4 Andersen, S. B., Glenert, J., Wallevik, K. — Gamma Globulin Turnover and Intestinal Degradation of Gamma Globulin in the Dog. J. clin. Invest. 42:1873 (1963).
- 5 Andersen, S. B., Jarnum, S. — Gastrointestinal protein loss measured with <sup>59</sup>Fe-labelled Iron-dextran. Lancet 1:1060 (1966).
- 6 Anzai, T., Ibayshi, J., Alduch, H., Carpenter, C. H. — Immunochemical study of vaginal secretion. Detection of serum and non-serum protein components in normal vaginal secretion. Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 113:54 (1963).
- 7 Armstrong, F. B., Margen, S., Tarver, H. — Plasma protein. Site of degradation of serum albumin. Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 103:592 (1960).
- 8 Barandun, S., Diggelman, H., Koblet, H., Gerber, H. — Non-specific effects of gammaglobulin. In: Physiology and pathophysiology of plasma protein metabolism. Ed. H. Koblet e.a. Hans Huber publishers Bern-Stuttgart 1965, p. 144.

- 9 Barandun, S., Nusslé, D., Witchi, H. P., Buser, F. — Untersuchungen über den Durchtritt von Plasmaproteinen in den Darmlumen bei gesunden Kindern. *Schweiz. med. Wschr.* 92:316 en 353 (1962).
- 10 Barandun, S., Koblet, H., Aebersold, J. — Exsudative Enteropathie. *Schweiz. med. Wschr.* 31:1074 (1963).
- 11 Barth, W. F., Wochner, R. D., Waldmann, T. A., Fahey, J. L. — Metabolism of Human Gamma Macroglobulins. *J. clin. Invest.* 43:1036 (1964).
- 12 Beeken, W. L., Norman, M. — Degradation of albumin by isolated segments of the gastrointestinal tract in rats. *Proc. Soc. exp. Biol. N.Y.* 117:24 (1964).
- 13 Berson, S. A., Yalow, R. S., Schreiber, R. S., Post, J. — Distribution and Degradation of  $^{131}\text{I}$ -Albumin. *J. clin. Invest.* 32:746 (1953).
- 14 Birke, G. — Factors regulating the plasma protein level in normal and pathological conditions. In: *Protides of the Biological Fluids*, 1966. Ed. H. Peeters. Elsevier Publishing Company, Amsterdam 1966, p. 253.
- 15 Birke, G., Liljedahl, S. O., Olhagen, B., Plantin, L. O., Wetterfors, J. — The role of the gastrointestinal tract in the protein metabolism under normal conditions. In: *Plasma proteins and gastrointestinal tract in health and disease*. Ed. M. Schwartz and P. Vesin. Munksgaard, Copenhagen 1962 p. 9.
- 16 Birke, G., Liljedahl, S. O., Plantin, L. O., Wetterfors, J. — Albumin Catabolism in Burns and Following Surgical Procedures. *Acta chir. scand.* 118:353 (1960).
- 17 Birke, G., Norberg, R., Olhagen, B., Plantin, L. O. — Metabolism of human gamma macroglobulins. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 19:171 (1967).
- 18 Blombäck, B., Carlson, L. A., Franzén, S., Zetterqvist, E. — Turnover of  $^{131}\text{I}$ -labelled fibrinogen in man. *Acta med. scand.* 179:557 (1966).
- 19 Bonomo, L., D'Addabo, A. —  $^{131}\text{I}$ -albumin turnover and loss of protein into the sputum in chronic bronchitis. *Clin. chim. Acta* 10:214 (1964).
- 20 Campbell, R. M., Cuthbertson, D. P., Mackie, W., McFarlane, A. S., Philipson, A. T., Sudsaneck, S. — Passage of plasma albumin into the intestine of the sheep. *J. Physiol., Lond.* 158:113 (1961).
- 21 Cattell, W. R., Norris, T. St. M. — Idiopathic hypercatabolic hypoproteinaemia. *Proc. roy. Soc. Med.* 50:514 (1957).
- 22 Chapman, A., Jeffries, G. H., Sleisenger, M. H. — The measurement of enteric plasma protein leakage. In: *Physiology and pathophysiology of plasma protein metabolism*. Proc. third symposium Grindelwald 1964. Ed. H. Koblet e.a. Hans Huber publishers Bern-Stuttgart 1965 p. 27.
- 23 Chodirker, W. B., Tomasi Jr., T. B. — Gamma-Globulins: Quantitative Relationships in Human Serum and nonvascular Fluids. *Science* 142:1080 (1963).
- 24 Citrin, Y., Sterling, K., Halsted, J. A. — The mechanism of hypoproteinaemia associated with giant hypertrophy of the gastric mucosa. *New Engl. J. Med.* 257:906 (1957).
- 25 Cohen, N., Horowitz, H. I., Hollander, F. — Serumalbumin and gamma-globulin in normal human gastric juice. *Proc. Soc. exp. Biol. N.Y.* 109:463 (1962).
- 26 Comment. — American Gastroenterological Association panel on plasma protein metabolism in the gastrointestinal tract. (Chicago, May 27, 1966). *Gastroenterology* 51:581 (1966).
- 27 Corbeel, L., Malbrain, H., de Visscher, M. — L'hypoprotéinémie essentielle chez l'enfant. *Acta paediat. belg.* 8:337 (1954).
- 28 Csépai, K. — Über isolierte Störung des Salzstoffwechsels bei einem Fall von polyglandulärer Sklerose. *Klin. Wschr.* 43:1988 (1923).

- 29 Dawson, A. M., Williams, R., Williams, H. S. — Faecal PVP excretion in hypoalbuminaemia and gastrointestinal disease. *Brit. med. J.* 2:667 (1961).
- 30 Dich, J., Nielsen, K. — Intestinal degradation of  $^{131}\text{I}$ -albumin and  $^{125}\text{I}$ -gammaglobulin by pigs and dogs. In: *Physiology and pathophysiology of plasma protein metabolism*. Ed. H. Koblet e.a. Hans Huber publishers Bern-Stuttgart 1965 p. 42.
- 31 Donaldson, R. M., Barreras, R. F. — Intestinal absorption of trace quantities of chromium. *J. lab. clin. Med.* 68:484 (1966).
- 32 Doniach, D., Roitt, I. M., Taylor, K. B. — Autoimmune phenomena in pernicious anaemia. *Brit. med. J.* 1:1374 (1963).
- 33 Duck-Sun-Yoon, Bong-Sop Shim, Tong-So-Kil. — Bile-specific protein components in human hepatic bile. *J. lab. clin. Med.* 67:640 (1966).
- 34 Fahey, J. L., Robinson, A. G. — Factors controlling serum gamma-globulin concentration. *J. exp. Med.* 118:847 (1963).
- 35 Freeman, T., Gordon, A. — The measurement of albumin leak into the gastrointestinal tract using  $^{131}\text{I}$ -albumin and ion exchange resin by mouth. *Gut* 5:155 (1964).
- 36 Freeman, T., Gordon, A. H. — Human and rat intestine as a site of catabolism of albumin. In: *Protides of the biological fluids*. Ed. H. Peeters. Elsevier Publishing Company, Amsterdam 1964, p. 226.
- 37 Freeman, T., Gordon, A. H. — Metabolism of albumin and gamma globulin in protein deficient rats. *Clin. Sci.* 26:17 (1964).
- 38 Freeman, T., Matthews, C. M. E. — Analysis of the behaviour of  $^{131}\text{I}$ -albumin in the normal subject and nephrotic patient. *Strahlentherapie* Sonderband 38; 3:283 (1958).
- 39 Gabl, F. — Immunreaktionen von anti-Speichelserum mit Antigenen anderer Körperflüssigkeiten. In: *Protides of the biological fluids*. Ed. H. Peeters. Elsevier Publishing Company, Amsterdam 1964, p. 233.
- 40 Gabl, F., Egger, E. — Charakterisierung von Speichelproteinen. In: *Protides of the biological fluids*. Ed. H. Peeters. Elsevier Publishing Company. 1959, p. 83.
- 41 Glass, G. B. J., Ishimori, A. — Passage of serum albumin into the stomach. Its detection by paper electrophoresis of gastric juice in protein-losing gastropathies and gastric cancer. *Amer. J. digest. Dis.* 6:103 (1961).
- 42 Glenert, J., Jarnum, S., Riemer, S. — Experimental plasma protein loss into the digestive tract in dogs. *Acta chirurg. scand.* 121:242 (1961).
- 43 Glenert, J., Jarnum, S., Riemer, S. — Animal investigations of the normal albumin breakdown in the digestive tract. In: *Plasma proteins and gastrointestinal tract in health and disease*. Ed. M. Schwartz and P. Vesin. Munksgaard, Copenhagen 1962 p. 23.
- 44 Gordon, R. S. Jr. — Exudative Enteropathy; abnormal permeability of the gastrointestinal tract, demonstrable with labelled PVP, *Lancet* 1:325 (1959).
- 45 Grandy, R. H., Ansell, B. M., Bywaters, E. G. L., Consden, R., Smith, M. — Proteinconcentration of oedemafluid in rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.* 24:234 (1965).
- 46 Greenhouse, A. H., Speck, L. B. — The electrophoresis of spinal fluids. *Amer. J. med. Sci.* 248:333 (1964).
- 47 Gross, P. A. M., Embree, L. J., Bally, P. Shipp, J. C., Thorn, G. W. — Hypoalbuminemia (with anasarca) due to hypercatabolism, serum protein exudation into the gastrointestinal tract, increased capillary permeability and hypoanabolism. *Amer. J. Med.* 29:386 (1960).
- 48 Gullberg, R., Olhagen, B. — Electroforesis of human gastric juice. *Nature, Lond.* 184:1848 (1959).

- 49 Hardwicke, T., Baker, K. J., Rankin, J. G., Preisig, R. — Quantitative analysis on dog and human hepatic bile. In: *Protides of the biological fluids*. Ed. H. Peeters. Hans Huber publishers, Bern-Stuttgart 1963, p. 264.
- 50 Havez, R., Muh, J. P., Bonte, M., Biserte, G. — Etude des gamma-A-globulins du colostrum humain. *Clin. chim. Acta* 15:7 (1967).
- 51 Haworth, J. C., Dilling, L. — Concentration of gamma-A-globulin in serum, saliva, and nasopharyngeal secretions of infants and children. *J. lab. clin. Med.* 67:922 (1966).
- 52 Hays, M. T., Solomon, D. H. — Influence of the gastrointestinal iodide cycle in the early distribution of radioactive iodide in man. *J. clin. Invest.* 44:117 (1965).
- 53 Heiskell, C. L., Wada, T., Stempien, S. J., Fukuda, M., Nakagawa, S., Yachi, A., Dagradi, A., Carpenter, C. M. — Normal serum proteins in gastric juice. *Gastroenterology* 40:775 (1961).
- 54 Henning, N., Kinzlmeier, H. — Elektrophoreseuntersuchungen am Menschlichen Magensaften. *Dtsch. med. Wschr.* 77:998 (1952).
- 55 Henning, N., Kinzlmeier, H., Demling, L. — Über die elektrophoretisch darstellbaren Proteine normaler und pathologischer Magensaft. *Münch. med. Wschr.* 15:423 (1953).
- 56 Høedt-Rasmussen, K., Kemp, E. — The measurement of gastrointestinal protein loss by  $^{131}\text{I}$ -labelled protein and resin. *Gut* 5:158 (1964).
- 57 Hoffenberg, R., Black, E., Brock, J. F. — Albumin and gamma globulin studies in protein depletion states. *J. clin. Invest.* 45:143 (1966).
- 58 Holman, H., Nickel, W. F. jr., Sleisenger, M. H. — Hypoproteinaemia antedating intestinal lesion, and possibly due to excessive serum protein loss into the intestine. *Amer. J. Med.* 27:963 (1959).
- 59 Hurlimann, J. — The proteins of gastric juice. An immunoelectrophoretic study. *Helv. med. Acta* 30:126 (1963).
- 60 Jarnum, S. — Plasma protein exudation in the peritoneal cavity. *Gastroenterology* 41:107 (1961).
- 61 Jarnum, S. — Protein losing gastroenteropathy. Blackwell scientific publications, Oxford 1963.
- 62 Jarnum, S. — The  $^{131}\text{I}$ -polyvinylpyrrolidon ( $^{131}\text{I}$ -PVP) test in gastrointestinal protein loss. *Scan. J. clin. lab. Invest.* 13:447 (1961).
- 63 Jarnum, S. — Fecal  $^{131}\text{I}$ -output after intravenous injection of  $^{131}\text{I}$ -labelled human serum albumin in normo- and hypoproteinemic subjects. *Scand. J. clin. lab. Invest.* 13:462 (1961).
- 64 Jeejeebhoy, K. N., Coghill, N. F. — The measurement of gastrointestinal protein loss by a new method. *Gut* 2:123 (1961).
- 65 Jeejeebhoy, K. N., Boucher, B. J., Hartog, M. — The effect of growth hormone on albumin turnover in man. *Metabolism* 14:67 (1965).
- 66 Jeejeebhoy, K. N., Singh, B., Mani, R. S., Sanjana, S. M. — The use of  $^{95}\text{Nb}$  labelled albumin in the study of gastrointestinal protein loss. In: *Physiology and pathophysiology of plasma protein metabolism*. Ed. H. Koblet e.a. Hans Huber publishers, Bern- Stuttgart 1965 p. 61.
- 67 Johansson, S., Plantin, L. O., Strandberg, O. — Anemia in rheumatoid arthritis. *Acta med. scand.* 180:suppl. 454, 107 (1966).
- 68 Katzka, I., Glick, J., Seckler, J. — Concentration of gastric-juice proteins in a patient with Menetrier's disease. *Amer. J. digest. Dis.* 12:98 (1967).
- 70 Keimowitz, R. I. — Immuno globulins in normal human tracheobronchial washings. *J. lab. clin. Med.* 63:54 (1964).

- 71 Kinsell, L. W., Margen, S., Tarver, H., Frantz, J. M., Flanagan, E. K., Hutchin, M. E., Michaels, G. D., McCallie, D. P. — Studies in methionine metabolism. III The fate of intravenously administered  $^{35}\text{S}$ -labelled methionine in normal adult males, in patients with chronic hepatic disease, „idiopathic“ hypoproteinemia and Cushing's syndrome. *J. clin. Invest.* 29:238 (1950).
- 72 Liljedahl, S. O., Plantin, L. O., Wetterfors, J., Birke, G. — Albumin catabolism following surgical procedures. In: *Plasma proteins and gastrointestinal tract in health and disease*. Ed. M. Schwartz and P. Vesin. Munksgaard, Copenhagen. 1962 p. 146.
- 73 Masson, P. L., Heremans, J. F., Dive, C. — An iron-binding protein common to many external secretions. *Clin. chim. Acta* 14:735 (1966).
- 74 McFarlane, A. S. — Efficient trace-labelling of proteins with Iodine. *Nature, Lond.* 182:53 (1958).
- 75 Moghissi, K., Neuhaus, O. W., Stevenson, C. S. — Composition and properties of human cervical mucus. I. Electrophoretic separation and identification of proteins. *J. clin. Invest.* 39:1358 (1960).
- 76 Mouridsen, H. T., Faber, M. — Accumulation of serum-albumin at the operative wound site as a cause of postoperative hypoalbuminaemia. *Lancet* 2:723 (1966).
- 77 Muralt, G. de, Roulet, D. L. A. — Analyse immunochimique de protéines du liquide amniotique et du méconium humain et des selles de nouveau-nés au lait de femme et au lait de vache. In: *Protides of the biological fluids*. Ed. H. Peeters. Hans Huber publishers, Bern-Stuttgart 1964 p. 216.
- 78 Myers, W. K., Taylor, F. H. L. — Hypoproteinemia probably due to deficient formation of plasma proteins. *JAMA* 101:198 (1933).
- 79 Nasset, E. S. — Role of the digestive tract in the utilisation of protein and amino acids. *JAMA* 164:172 (1957).
- 80 Norpoth, L., Cloesges, J., Finger, M., Schulze, M. — Elektroforetische Studien am menschlichen Magensaft. *Dtsch. med. Wschr.* 77:563 (1952).
- 81 Nusslé, D., Royer, P. — Pertes digestives de protéines plasmatiques dans les syndromes néphrotiques de l'enfant. Etude avec la  $^{131}\text{I}$ -albumine et la  $^{125}\text{I}$  gamma globuline. In: *Protides of the biological fluids*. Ed. H. Peeters. Hans Huber publishers, Bern-Stuttgart, 1964 p. 220.
- 82 Nusslé, D., Witschi, H. P., Padlina, G., Barandun, S. — Diagnostic et localisation des pertes de protéines dans le tube digestif par l'analyse immunochimique du contenu gastro-intestinal. In: *Plasma proteins and gastrointestinal tract in health and disease*. Ed. M. Schwartz and P. Vesin. Munksgaard, Copenhagen 1962 p. 69.
- 83 Page jr., C. O., Remington, J. S. — Immunologic studies in normal human sweat. *J. lab. clin. Med.* 69:634 (1967).
- 84 Parkins, R. A. — Protein-losing enteropathy in the sprue syndrome. *Lancet* 2:1366 (1960).
- 85 Peeters, H., van Damme, D. — Electrochromatografische studies van het maagsap bij normalen en ulcus patiënten. *Acta belg. arte med. pharm. Milit.* 116:109 (1963).
- 86 Piper, D. W., Griffith, E. M., Fenton, B. H., Beeston, D. — Protein content of gastric juice. *Gut* 6:599 (1966).
- 87 Piper, D. W., Stiel, M. C., Builder, J. E. — The electroforesis of human gastric juice. *Gut* 3:349 (1962).

- 88 Plantin, L. O., Norberg, R. — Methodological aspects on metabolic studies with isotope tagged proteins. In: Physiology and pathophysiology of plasma protein metabolism. Ed. H. Koblet e.a. Hans Huber publishers, Bern-Stuttgart 1965 p. 17.
- 89 Posborg Petersen, V., Hastrup, J. — Protein-losing enteropathy in constrictive pericarditis. *Acta med. scand.* 173:401 (1963).
- 90 Ragins, A. I., French, A. B., Pollard, H. M., Dickason, B. — Distribution of  $^{131}\text{I}$ -polyvinylpyrrolidone in humans after oral and intravenous administration. *Gastroenterology* 40:689 (1961).
- 91 Rapp, W., Burton, P. — Elektrophoretische und immunoelektrophoretische Analyse Menschlichen Magenschleimes. *Gastroenterologia*, Basel, 102:355 (1964).
- 92 Raska, B., Masopust, J. — Zur Ätiologie der idiopathischen Hypoproteinämie im Kindesalter. *Ann. Paediat.*, Basel 198:343 (1962).
- 93 Ravin, H. A., Seligman, A. M., Fine, J. — Polyvinylpyrrolidone as a plasma expander. *New Engl. J. Med.* 247:921 (1952).
- 94 Remington, J. S., Vosti, K. L. — Immunochemical studies of human nasal secretions. *Clin. Res.* 12:111 (1964).
- 95 Rogentine, G. N., Rowe jr., D. S., Bradley, J. — Metabolism of human immunoglobulin D (IgD). *Clin. Invest.* 45:1467 (1966).
- 96 Rootwelt, K. — Direct intravenous injection of 51 chromic chloride compared with  $^{125}\text{I}$ -polyvinylpyrrolidone and  $^{131}\text{I}$ -albumin in the detection of gastrointestinal protein loss. *Scand. J. clin. lab. Invest.* 18:405 (1966).
- 97 Rossen, R. D., Schade, A. L., Butler, W. T., Kasel, J. A. — The proteins in nasal secretion: a longitudinal study of the gamma-A globulin, albumin, siderophilin and total protein concentrations in nasal washings from adult male volunteers. *J. clin. Invest.* 45:768 (1966).
- 98 Rothschild, M. A., Oratz, M., Walker, C. S., Schreiber, S. S. — Thermal stress and albumin metabolism. *J. clin. Invest.* 45:1064 (1966).
- 99 Roulet, D. R. A., Murali, G. von — Antigenanalytische Untersuchungen an Fruchtwasser und Meconiumproteinen. *Schweiz. med. Wschr.* 91:74 (1961).
- 100 Rowe, D. S., Fahey, J. L. — A new class of immunoglobulins. *J. exp. Med.* 121:171 (1965).
- 101 Rubini, M. E., Sheehy, T. W. — Exudative enteropathy I. A comparative study of  $^{51}\text{CrCl}_3$  and  $^{131}\text{I}$ -PVP. *J. lab. clin. Med.* 58:892 (1961).
- 102 Russell, L. S., Fleck, A., Burnett, W. — The protein content of human bile. *Clin. chim. Acta* 10:210 (1964).
- 103 Salomon, H. — Zur Diagnose des Magencarcinoms. *Dtsch. med. Wschr.* 29:546 (1903).
- 104 Schultz, H. E., Heremans, J. F. — Molecular biology of human plasma proteins. Vol. I. Elsevier Publishing Company. Amsterdam 1966.
- 105 Schwartz, M., Jarnum, S. — Protein-losing gastroenteropathy. Hypoproteinaemia due to gastrointestinal protein loss of varying aetiology, diagnosed by means of  $^{131}\text{I}$ -albumin. *Danish med. Bull.* 8:1 (1961).
- 106 Schwartz, M., Thompson, B. — Idiopathic or hypercatabolic hypoproteinaemia. *Brit. med. J.* 1:14 (1957).
- 107 Soergel, K. H., Ingelfinger, F. J. — Composition of rectal mucus in normal subjects and patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 47:610 (1964).
- 108 Solomon, A., Tomasi, T. B. — Metabolism of IgA ( $\beta_2$ -2-A) globulin. *Clin. Res.* 12:452 (1964).
- 109 South, M. A., Cooper, M. D., Wollheim, F. A., Hong, R., Good, R. A. — The IgA system. *J. exp. Med.* 123:615 (1966).
- 110 Spencer, R. P. — The intestinal tract. C. Thomas, Springfield. Ill. 1960.

- 111 Stanley, M. M. — Plasma protein clearance by the gut. A method of studying the exudative gastroenteropathies. *Amer. J. digest. Dis.* 10:993 (1965).
- 112 Steinfeld, J. L., Davidson, J. D., Gordon jr., R. S. — A mechanism for hypoalbuminemia in patients with ulcerative colitis and regional enteritis. *J. clin. Invest.* 36:931 (1957).
- 113 Steinfeld, J. C., Davidson, J. D., Gordon, R. S. jr., Greene, F. E. — The mechanism of hypoproteinemia in patients with regional enteritis and ulcerative colitis. *Amer. J. Med.* 29:405 (1960).
- 114 Sternlieb, J., Morell, A. G., Wochner, R. D., Aisen, P., Waldmann, T. A. — Use of copper-67 labelled ceruloplasmin in the study of protein-losing enteropathies. In: *Physiology and pathophysiology of plasma protein metabolism*. Ed. H. Koblet e.a. Hans Huber publishers, Bern-Stuttgart 1965 p. 34.
- 115 Stiehm, E. R., Vaerman, J. P., Fudenberg, H. H. — Plasma infusions in immunologic deficiency states: metabolic and therapeutic studies. *Blood* 28:918 (1966).
- 116 Strober, W., Wochner, R. D., Carbone, P. P., Waldmann, T. A. — Intestinal lymphangiectasia: a protein-losing enteropathy with hypogammaglobulinemia, lymphocytopenia and impaired homograft rejection. *J. clin. Invest.* 45:1077 (1966).
- 117 Stuchliková, E., Jelinková, M., Lhotka, J. — Electroforesis and immunoelectroforesis of pericardiac fluid proteins. *Clin. chim. Acta* 13:638 (1966).
- 118 Surks, M. I. — Metabolism of human serum albumin in man during acute exposure to high altitude. *J. clin. Invest.* 45:1442 (1966).
- 119 Takeda, Y. — Studies of the metabolism and distribution of fibrinogen in healthy men with autologous <sup>125</sup>I-labelled fibrinogen. *J. clin. Invest.* 45:103. (1966).
- 120 Taranger, J. H., Nicoline, J., Delmont, J. — Notre expérience du test de Gordon au polyvinylpyrrolidon marqué à l'iode 131. *J. Radiol.* 43:108 (1962).
- 121 Tomasi, T. B., Tan, E. M., Solomon, A., Prendergast, R. A. — Characteristics of an immune system common to certain external secretions. *J. exp. Med.* 121:101 (1965).
- 122 Tongeren, J. H. M. van — Eiwitverlies via de darmwand. *Acad. Proefschrift*, Nijmegen 1967.
- 123 Tongeren, J. H. M. van, Majoor, C. L. H. — Demonstration of protein-losing gastroenteropathy. *Clin. chim. Acta* 14:31 (1966).
- 124 Ullberg, S., Birke, G., Ewaldsson, B., Hansson, E., Liljedahl, S. O., Plantin, L. O., Wetterfors, J. — The role of the gastrointestinal tract in the elimination of serum albumin. *Acta med. scand.* 167:421 (1960).
- 125 Ulstrom, R. A., Krivit, W. — Exudative enteropathy, hypoproteinemia, edema, and irondeficiency anemia. *Amer. J. Dis. Child* 100:509 (1960).
- 126 Vaish, S. K., Ignatius, M., Baker, S. J. — Albumin metabolism in tropical sprue. *Quat. J. Med. n.s.* 34; 133:15 (1965).
- 127 Vannini, P., Gandolfi, L., Tucci, G. — l'Electrophorèse de la bile dans la lithiase des voies biliaires. *Gastroenterologia*, Basel 103:15 (1965).
- 128 Vesin, P., Milhaud, G., Cattin, R. — Deux aspects du syndrome de malabsorption intestinale. *Arch. Mal. Appar. digest.* 52:331 (1963).
- 129 Waldmann, T. A. — Gastrointestinal protein loss demonstrated by <sup>51</sup>Cr labelled albumin. *Lancet* 2:121 (1961).
- 130 Waldmann, T. A. — Protein-losing-enteropathy. *Gastroenterology* 50:422 (1966).

- 131 Waldmann, T. A., Gordon, R. S. jr., Rosse W. — Studies on the metabolism of the serum proteins and lipids in a patient with analbuminemia. *Amer J. Med.* 37:960 (1964).
- 132 Waldmann, T. A., Laster, L. — Abnormalities of albumin metabolism in patients with hypogammaglobulinaemia. *J. clin. Invest.* 43:1025 (1964).
- 133 Waldmann, T. A., Morell, A. G., Wochner, R. D., Strober, W., Sternlieb, I. — Measurement of gastrointestinal protein loss using ceruloplasmin labeled with 67copper. *J. clin. Invest.* 46:10 (1967).
- 134 Waldmann, T. A., Schwab, P. J. — IgG (7s gamma glob.) metabolism in hypogammaglobulinemia: studies in patients with defective gammaglobulin synthesis, gastrointestinal protein loss, or both. *J. clin. Invest.* 44:1523 (1965).
- 135 Waldmann, T. A., Wochner, R. D. — The use of <sup>51</sup>Cr-labelled albumin in the study of protein losing enteropathy. In: *Protides of the biological fluids*. Ed. H. Peeters. Hans Huber publishers, Bern-Stuttgart 1965 p. 224.
- 136 Welch, C. S., Adam, M., Wakefield, E. G. — Metabolic studies on chronic ulcerative colitis. *J. clin. Invest.* 16:161 (1937).
- 137 Wetterfors, J. — The normal passage of serum-albumin into the gastrointestinal tract and its role in the catabolism of albumin. *Acta med. scand.* 176:787 (1964).
- 138 Wetterfors, J. — Investigations into the metabolism, distribution and transfer of albumin under normal and certain pathological conditions, with special reference to the gastro-intestinal tract. *Acta med. scand.* (1965) suppl. 430.
- 139 Wetterfors, J., Liljedahl, S. O., Plantin, L. O., Birke, G. — Hypoalbuminaemia in ulcerative Colitis and certain Forms of Enteritis. *Acta med. scand.* 174:529 (1963).
- 140 Wetterfors, J., Gullberg, R., Liljedahl, S. O., Plantin, L. O., Birke, G., Olhagen, B. — Role of stomach and small intestine in albumin breakdown. *Acta med. scand.* 168:347 (1960).
- 141 Winawer, S. J., Herskovic, T., Goldsmith, R., Broitman, S. A., Zamcheck, N. — Albumin survival in patients with massive small-bowel resection. *Amer. J. digest. Dis.* 12:753 (1967).
- 142 Witschi, H. P., Barandun, S., Nusslé, D. — Entéropties et deperdition de protéines. *Gastroenterologia*, Basel 98:65 (1962).
- 143 Wochner, R. D., Drews, G., Strober, W., Waldmann, T. A. — Accelerated breakdown of immunoglobulin G (IgG) in myotonic dystrophy: A hereditary error of immuno globulin catabolism. *J. clin. Invest.* 45:321 (1966).



## VERSTERKTE GASTROINTESTINALE SERUMEIWITUITSCHEIDING

### § 1. Voorkomen

Hypoproteïnemie als symptoom van ziekten van het maagdarmkanaal behoeft niet altijd het gevolg te zijn van een versterkte serumeiwituitscheiding. In het algemeen kan een laag serumeiwitgehalte het gevolg zijn van

#### I Hypo-anabolisme

1. Onvoldoende of onjuiste voedselopname
2. Gestoorde resorptie
3. Afwijking van het synthetiserend orgaan

#### II Hyperkatabolisme

1. Versterkte endogene afbraak
2. Verlies van eiwitten via
  - a. sputum
  - b. huid
  - c. urine
  - d. maagdarmkanaal.

#### III Abnormale verdeling van de serumeiwitten over intra- en extravasculair volume, ophoping in een sterk vergroot extravasculair volume.

In een aantal gevallen zal er voor een hypoproteïnemie niet één bepaalde oorzaak zijn, maar is deze multiconditioneel bepaald.

Het ter beschikking komen van eenvoudige diagnostische hulpmiddelen, en met name de introductie van  $J^{51}$ -PVP en radio-actieve chroomverbindingen, heeft ertoe geleid, dat bij een groot aantal ziekten de hypoproteïnemie verklaard kan worden uit een versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding. Dit betreft zowel aandoeningen van het maagdarmkanaal zelf, als aandoeningen, die niet, of niet primair in de tractus digestivus zijn gelokaliseerd. Op bladzijde 30 en 31 wordt een overzicht gegeven van de ziekten, waarbij een versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding is waargenomen. Hierbij moge worden opgemerkt, dat dit overzicht geen poging tot indeling beoogt te zijn. Dit is namelijk welhaast onmogelijk, gezien de verschillen in pathogenese, lokalisatie en histologische afwijkingen. Daar komt nog bij, dat het mechanisme van de versterkte serumeiwituitscheiding niet steeds

Overzicht van de aandoeningen, die met versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding gepaard kunnen gaan.

#### A. ABNORMALE CIRCULATIE VAN LYMFEN IN DE TRACTUS DIGESTIVUS

##### 1. Belemmerde afvoer

- a. Obstructie in de ductus thoracicus
- b. Obstructie in de cysterna chyli
- c. Obstructie in lymfevaten van maagdarmwand of mesenterium
  - Ontstekingen: sarcoidose, tuberculose, M. Crohn, M. Whipple
  - Parasieten: filariasis
  - Maligne aandoeningen: lymfosarcoom, lymfogranuloom, leukemie, metastasen

##### 2. Verhoogd aanbod

pericarditis, decompensatie van het rechter hart (onder anderen familiale cardiomyopathie), vena cava inferior syndroom, levercirrose

##### 3. Idiopathische intestinale lymfangiectasieën

#### B. AANDOENINGEN VAN DE OESOFAGUS: carcinoom

#### C. AANDOENINGEN VAN DE MAAG

##### 1. Slijmvliesafwijkingen

- a. Syndroom van Menetrier
- b. Hypertrofische gastritis
- c. Atrofische gastritis?

##### 2. Tumoren

- a. Benigne: solitaire maagpoliep, polyposis ventriculi, eosinofiele granulomen
- b. Maligne: carcinoom

##### 3. Resectiemaag

##### 4. Ulcus?

#### D. AANDOENINGEN VAN DE DUNNE DARM

##### 1. Enteritis

- a. Door onbekende oorzaak
- b. Infecties
- c. Infestaties
- d. Allergisch
- e. Immuunglobulinedeficiëntie

##### 2. Granulomateuze afwijkingen

- a. M. Crohn
- b. M. Whipple
- c. Granulomatose e.c.i.

3. **Amyloidose**
4. **Spruw**
5. **Intestinaal infantilisme (Herter)**
6. **Mastocytose**
7. **Diverticulose**
8. **Vaataandoeningen**  
purpura Henoch-Schönlein, angiomen, afsluiting arteria mesenterica
9. **Darmdilatie**  
mechanische en paralytische ileus
10. **Bestralingsenteropathie**

#### **E. AANDOENINGEN VAN DE DIKKE DARM**

1. **Colitis ulcerosa**
2. **Tumoren**
  - a. Benigne: polypose
  - b. Maligne: carcinoom
3. **M. Hirschsprung**

#### **F. AANDOENINGEN VAN DE ABDOMINALE PARENCHYMATEUZE ORGANEN**

1. **Aandoeningen van lever en galwegen**
  - a. Levercirrose
  - b. Veno-occlusive disease
  - c. Galblaasfistel
2. **Aandoeningen van het pancreas**
  - a. Chronische pancreatitis
  - b. Mucoviscidosis
  - c. Zollinger-Ellison syndroom

#### **G. AANDOENINGEN DIE NIET PRIMAIR INTRA-ABDOMINAAL GELOKALISEERD ZIJN**

1. **Thyreotoxicose**
2. **Shock**
3. **Nefrotisch syndroom**
4. **Kwashiorkor**
5. **Anorexia nervosa**
6. **Steroid therapie?**
7. **Hypoxemie?**

hetzelfde is, soms het gevolg is van meerdere factoren, en veelal onbekend is. Daarom werden de verschillende ziekten hoofdzakelijk orgaansgewijs gegroepeerd, met uitzondering van de abnormale lymfecirculatie, waarover gedeeltelijk pathogenetisch meer bekend is. De in het overzicht genoemde aandoeningen worden hierna kort besproken.

#### A. ABNORMALE CIRCULATIE VAN LYMFEN IN DE TRACTUS DIGESTIVUS

Als niet in eerste instantie een bekende aandoening van het maag-darmkanaal wordt gevonden als oorzaak van versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding, blijkt vaak, dat afwijkingen van de lymfewegen in de tractus digestivus in het spel zijn. In enkele jaren zijn vele tientallen publikaties verschenen over uitgezette lymfewegen of lymfangiectasieën in het maagdarmkanaal als oorzaak van verhoogde serumeiwituitscheiding, waaruit wel blijkt, dat het hier gaat om een frequent voorkomend ziektebeeld. Veelal blijkt de aard van de aandoening, die aanleiding had gegeven tot de afwijkingen van de lymfewegen, niet duidelijk te zijn, en moet dus worden volstaan met de benaming: lymfangiectasieën e.c.i. of idiopathische lymfangiectasieën. Daarmede wordt het adjectief idiopathisch aan de hypoproteïnemie ontnomen, waarvan de oorzaak dan wel bekend is, maar toegevoegd aan die oorzaak: de lymfangiectasieën! Daarnaast is er een aantal bekende aandoeningen, die een afvloedbelemmering of een verhoogd aanbod van lymfe tot gevolg hebben.

##### 1. Belemmerde afvloed van lymfe

###### a. *Obstructie in de ductus thoracicus*

Hoewel uitgezette lymfevaten in de longen en chylothorax als gevolg van blokkade van de ductus thoracicus vaker lijken voor te komen,<sup>94</sup> kunnen ook lymfangiectasieën in het maagdarmkanaal optreden met als gevolg een hypoproteïnemie.<sup>133 182</sup> Dit werd ook bij dierproeven waargenomen: na ligeren van de ductus thoracicus steeg de J<sup>131</sup>-PVP-uitscheiding in de darm significant,<sup>105</sup> terwijl bij het aanleggen van een lymfatico-oesofageale fistel het serumeiwitgehalte zeer snel bleek te dalen.<sup>54</sup>

###### b. *Obstructie in de cisterna chyli*

Door ontstekingen of tumoren van het pancreas of de naburige weefsels kan de lymfe-afvloed belemmerd worden via de vlak achter de alvleesklier langs lopende cisterna chyli.<sup>36 110 117 132 156 186</sup> Soms kan daarbij een chyl-ascites worden gevonden, maar ook kan een lymfatico-enterale fistel ontstaan. De hoeveelheden chylus, die daarbij in de darm komen, kunnen zeer groot zijn: Wentzl e.a. (1964)<sup>186</sup> berekenden dit bij een door hen waargenomen patiënte op 12 liter per 24 uur! Het is duide-

lijk, dat daarmee ook grote hoeveelheden serumewit in de darm worden uitgescheiden. Immers het eiwitgehalte van lymfe bedraagt, afhankelijk van de plaats waar deze wordt gevormd, 40 tot 100 % van het serumewitgehalte.<sup>42 43</sup>

### *c. Obstructie in lymfevaten van maagdarmwand of mesenterium*

Ontstekingsprocessen als M. Crohn, M. Whipple en sarcoidose kunnen aanleiding geven tot versterkte serumewituitscheiding in het maagdarmkanaal. Deze aandoeningen worden onder D besproken. De serumewituitscheiding vindt plaats via de abnormale darmmucosa en submucosa. Echter treden hierbij ook afwijkingen op in de lymfewegen, hetgeen pathogenetisch tot de verhoogde serumewituitscheiding kan bijdragen.<sup>68 147</sup> Tevens moet hierbij tuberculose genoemd worden.<sup>65</sup> Door uitgebreide verkalkingen in de mesenteriale klieren kan de lymfeafvoer vanuit de darm worden belemmerd.<sup>109</sup>

Naast deze ontstekingen kunnen ook lymfklierzwellingen met bemoeilijkt lymfe-afvoer ontstaan op basis van filariasis. Ook hierbij is versterkte gastrointestinale serumewituitscheiding gezien.<sup>139</sup>

Een derde groep oorzaken voor hypoproteïnemie door belemmerde lymfe-afvoer vormen de maligne aandoeningen. Hiervan kunnen genoemd worden lymfosarcoom,<sup>6 149 164 187</sup> ook lymfosarcoom van de maag,<sup>52</sup> M. Hodgkin,<sup>76 149</sup> leukemie<sup>11</sup> en andere kwaadaardige lymfomateuze afwijkingen,<sup>108 120 149</sup> verder tumoren, die in het mesenterium zijn gelegen.<sup>174</sup> De vaak bij deze aandoeningen waargenomen hypoproteïnemie, vooral in eindstadia van de ziekte, wordt dus zeker niet steeds alleen veroorzaakt door infiltratie van de lever, onvoldoende voeding en gestoorde resorptie.

## **2. Verhoogd aanbod van lymfe.**

Bij een groot aantal patiënten met hartafwijkingen is een versterkte serumewituitscheiding in het maagdarmkanaal waargenomen. De meeste publikaties betreffen pericarditis constrictiva,<sup>25 32 65 82 85 100 125 131 141 157 164 193</sup> te zamen een 30-tal patiënten. Daarnaast werd verhoogde gastrointestinale serumewituitscheiding gezien bij atriumseptumdefect,<sup>32</sup> vena cava inferior sinistra met verhoogde eind-diastolische druk bij hartcatheterisatie,<sup>139</sup> pulmonaalstenose,<sup>85</sup> cor pulmonale,<sup>164</sup> decompensatie bij verkregen klepvitia<sup>164 179</sup> of door onbekende oorzaak,<sup>164</sup> primaire myocardi-ose,<sup>141 169</sup> en familiale myocardiopathie.<sup>40 108</sup> Daar bij een groot aantal van deze patiënten (indien daarop onderzocht) uitgezette lymfevatjes in en op de darmwand werden gezien, leek de verklaring voor de hand te liggen, dat door de verhoogde druk in de vena cava de lymfe-afvoer uit de ductus thoracicus bemoeilijkt zou zijn. Weliswaar moet met name bij de endomyocardfibrose de vraag worden gesteld, wat primair is, aangezien bij dierproeven is gevonden, dat de hartafwijking gevolg kan zijn van geobstrueerde cardiale lymfedrainage.<sup>115</sup> Inderdaad bleek bij

ernstige decompensatio cordis en pericarditis constrictiva de diameter van de ductus thoracicus sterk verwijd, en de druk hierin vier tot vijf maal verhoogd. Maar ook bleek de lymfestroom drie tot twaalf maal sneller dan bij controlepatiënten.<sup>42 134</sup> Dit wijst niet op een geblokkeerde afvloed (die bij obductie ook niet kon worden vastgesteld),<sup>134</sup> maar op een verhoogd aanbod van lymfe. Het vrij lage eiwitgehalte van de lymfe pleit voor vorming in de darm.<sup>134</sup> Bij bovengenoemde ziekten bestaat er door de instroombelemmering in het hart een verhoogde druk in de vena cava inferior, met als gevolg een capillaire drukverhoging. Hierdoor ontstaat een toegenomen hoeveelheid interstitiële vloeistof, die via de lymfewegen moet worden afgevoerd. Dit resulteert in een versterkte stroom in de ductus thoracicus, en, aangezien de capaciteit daarvan blijkbaar tekortschiet, in een verhoogde druk. De waarneming, dat verhoogde serumeiwuitscheiding in het maagdarmkanaal vooral optreedt bij langer bestaande decompensaties,<sup>164</sup> is dan ook wel begrijpelijk. In dit verband is het interessant en ook nog niet verklaard, dat bij levercirrose waarschijnlijk veel zeldzamer verhoogde serumeiwuitscheiding voorkomt. Dit wordt nader besproken onder F 1-a.

### 3. Idiopathische intestinale lymfangiectasieën

Bij uitsluiting van bekende oorzaken blijft er een groot aantal patiënten over, bij wie geen verklaring is te geven voor de aanwezigheid van uitgezette lymfewegen, algemeen in navolging van Waldmann e.a. (1961)<sup>182</sup> intestinale lymfangiectasieën genoemd. Het aantal publikaties hierover is groot.<sup>14 15 22 31 32 39 46 47 60 70 86 88 108 110 121 146 152 163</sup> Opvallend is, dat het veelal kinderen en jonge volwassenen betreft. De bevindingen van een aantal auteurs echter wijzen erop, dat de lymfangiectasieën in de darm niet op zichzelf staan, maar onderdeel vormen van een meer generaliseerde lymfesysteemaandoening, dan wel, dat zij daarvan een bepaalde lokalisatie zijn. Met name lymfangiografisch onderzoek heeft tot resultaat gehad, dat in extremiteiten, bekken of retroperitoneaal een hypoplasie van het lymfe-apparaat werd gevonden.<sup>18 63 69 116 117 133 153</sup> Enkele malen zijn lymfangiectasieën met versterkte gastrointestinale serumeiwuitscheiding familiair waargenomen.<sup>30 106 156</sup>

### B. AANDOENINGEN VAN DE OESOFAGUS

Versterkte serumeiwuitscheiding lijkt hier maar sporadisch voor te komen: éénmaal werd een oesofagus-carcinoom beschreven met dit symptoom.<sup>141</sup> Veelal wordt een neoplasma van de oesofagus, daar dit vroegtijdig klachten geeft, vastgesteld en behandeld in een stadium, waarin nog geen hypoproteïnemie is opgetreden. Daarnaast staat bij deze patiënten in een later stadium de inanitie op de voorgrond. Er zal dan ook maar zelden een onderzoek naar een mogelijk versterkte serumeiwuitscheiding worden ingesteld.

## C. AANDOENINGEN VAN DE MAAG

### 1. Slijmvliesafwijkingen

#### a. *Syndroom van Menetrier*

Dit ziektebeeld, vaak ook aangeduid als „Hypertrofische gastritis met reuzenplooien“, werd in 1888 door Menetrier<sup>111</sup> beschreven als „polyadénomes en nappe“. Hij onderscheidde deze aandoening, die zowel de gehele maag als een deel daarvan kan betreffen, van de polyadénomes polypeux of wel polyposis. Menetrier meende op grond van de uitgebreide oedemen en ascites bij één zijner patiënten, dat deze tevens een levercirrose moest hebben. Dit werd evenwel bij obductie niet bevestigd. Waarschijnlijk is hier dus van een verhoogde serumeiwituitscheiding sprake geweest.

In 1947 suggereerden Maimon e.a.<sup>102</sup> dat de hypoproteïnemie, die zij bij 2 van hun 6 patiënten met dit ziektebeeld zagen, wel eens veroorzaakt zou kunnen worden door lokale eiwituitscheiding: „.... one might postulate unusual plasma loss from the abnormal gastric surface“. Tien jaren later werd dit onweerlegbaar aangetoond door Citrin e.a.<sup>28</sup> met behulp van intraveneus toegediende J<sup>131</sup>-albumine, waarvan zij een abnormaal hoog percentage bij een patiënte met reuzenplooien in de maag terugvonden. Sindsdien zijn een groot aantal publikaties verschenen, die deze waarneming bevestigen.<sup>2 25 26 27 38 53 59 90 93 107 108 136 147 162 179 184</sup>

De afwijking wordt nogal eens toevallig gevonden bij mensen met ulcusklasten, bij wie dan ook röntgenologisch een ulcus wordt gevonden, en kan dus geheel symptoomloos zijn. Meermalen werd ook gelijktijdig een neoplasma gevonden in de maag. Reuzenplooien worden vaker bij mannen dan bij vrouwen gevonden.<sup>136</sup> Uit de literatuur blijkt, dat hypoproteïnemie en/of versterkte serumeiwituitscheiding regel is. Dit kan zeer wel een onjuist beeld zijn, daar waarschijnlijk is, dat patiënten, bij wie dit niet werd gevonden, geen aanleiding gaven tot publikatie.

De mogelijkheid, dat behalve in de maag ook in de dunne darm bij dit syndroom versterkte serumeiwituitscheiding plaatsvindt, is niet uitgesloten. Immers ook hier zijn plooien en wand abnormaal verdikt.<sup>111 136</sup>

#### b. *Hypertrofische gastritis*

Hypertrofische gastritis dient te worden onderscheiden van het syndroom van Menetrier, hoewel dit in verscheidene publikaties niet duidelijk wordt gedaan. Het syndroom van Menetrier laat zich op de röntgenfoto's herkennen, en heeft patholoog-anatomisch een aantal typische kenmerken, die dit ziektebeeld afgrenzen van de hypertrofische gastritis zonder reuzenplooien. De diagnose hypertrofische gastritis wordt nogal eens ten onrechte gesteld op het röntgenologische beeld alleen. Het gastroscopische beeld en de bevindingen bij het histologische onderzoek zijn daarmee echter vaak niet in overeenstemming. Als hier wordt gesproken van verhoogde serumeiwituitscheiding bij hypertrofische gastritis dient dus te worden bedacht, dat moest worden afgegaan op

de door de verschillende schrijvers gegeven diagnose. Deze kon veelal niet worden geverifieerd, omdat niet steeds werd vermeld, op grond waarvan de diagnose was gesteld.

In de literatuur wordt versterkte serumeiwituitscheiding als gevolg van hypertrofische gastritis beschreven zowel bij een kind,<sup>7</sup> als bij een vijftiental volwassenen.<sup>2 9 15 86 127 146 147 164</sup> Door Valberg e.a. (1961)<sup>170</sup> werden voorts nog twee patiënten met een bezoar vermeld. Bij operatie werd een niet-ulcererende hypertrofische gastritis gevonden. Eén patiënt overleed na deze ingreep, de ander genas na verwijdering van de bezoar; bij hem werd de PVP-test, die vóór de operatie 2.4 % bedroeg, ook normaal.

### c. Atrofische gastritis

Berg e.a. (1961)<sup>12</sup> vonden bij patiënten met atrofische gastritis een significant verlaagd serumeiwitgehalte. Verhoogde excretie is niet aangetoond. Wel een verhoogd albuminegehalte in maagsap bij papier-elektroforetisch onderzoek.<sup>52</sup> Dit kan evenwel het gevolg zijn van het ontbreken van maagzuur, en daarmee van peptische activiteit. Dat behoeft dus, mede gezien de geringe maagsapsecretie bij deze patiënten, niet te wijzen op een absoluut verhoogde serumeiwitexcretie.

## 2. Tumoren

### a. Solitaire maagpoliep, polyposis ventriculi, eosinofiele granulomen

Versterkte serumeiwitexcretie komt zowel bij een solitaire poliep<sup>38 82</sup> als bij polyposis ventriculi voor.<sup>9 157</sup> Bij operatie blijkt soms beginnende maligne onttaarding.<sup>9 38</sup> Fischer (1959)<sup>50</sup> beschreef twee patiënten met polyposis ventriculi met ernstige hypoproteïnemie. Eén van hen stierf kort na operatie, bij de ander normaliseerde het eiwitspectrum na resectie in enige weken. Fischer meende daarom wel, dat de hypoproteïnemie met de polypose verband hield, maar begreep niet op welke wijze. Met name dacht hij niet aan de lokale eiwuitscheiding, want verlies via de oppervlakte in de zin van een ...innere Plasmapherese halten wir für sehr unwahrscheinlich". Toch lijkt uit de beschrijving dit wel zeer waarschijnlijk, maar de patiënten werden onderzocht juist vóór de PVP-test ter beschikking kwam.

Sleisenger en Jeffries (1965)<sup>150</sup> tenslotte vermeldten een 16-jarige jongen, bij wie de verhoogde serumeiwituitscheiding leek verklaard te kunnen worden door de polypeuze formaties in de maag en mogelijk ook in de dunne darm. Bij operatie werden eosinofiele granulomen gevonden.

### b. Maagcarcinoom

Schwartz e.a. (1959)<sup>146</sup> behoorden tot de eersten, die versterkte serumeiwituitscheiding in de tractus digestivus bij maagcarcinoom vonden. Hun publikatie is door verschillende andere gevolgd.<sup>43 53 81 96 88 157 161 190</sup> Er lijkt geen verband te bestaan tussen de verhoogde serumeiwituit-



scheiding en het type tumor. Soms wordt bij maagcarcinoom excessieve slijmsecretie gezien, maar ook zonder dat kan er verhoogde serumeiwit-excretie optreden.<sup>166</sup> Een enkele maal kan stasis in de maag als gevolg van de tumor daaraan medewerken.<sup>166</sup>

Hoewel bij vele aandoeningen, die met versterkte gastrointestinale serumeiwitexcretie gepaard gaan, de synthese van albumine verhoogd is, blijkt deze bij het maagcarcinoom veelal normaal of verlaagd.<sup>73 99</sup> Hypo-anabolisme treedt vooral ook op, als de lever door metastasen wordt gedestruëerd. Bij deze preterminale patiënten is voorts de eiwit-opname per os onvoldoende, en is er, met name bij ascites, nogal eens relatief een te grote extravasculaire albuminepool.<sup>190</sup> De hypoproteïnemie is dus vaak multiconditioneel bepaald. Serumeiwit wordt echter waarschijnlijk niet door de tumor gekannibaliseerd. Albumine-incorporatie in tumorcellen is nooit met zekerheid aangetoond.<sup>189</sup>

### 3. Resectiemaag

Hypoproteïnemie na maagresectie komt vrij veel voor. Soms is het serumeiwitgehalte normaal, maar is het totaal intravasculair albumine toch verlaagd omdat het plasmavolume verlaagd is.<sup>137</sup> Voor de hypoproteïnemie zijn meerdere oorzaken aan te geven.<sup>19 175</sup> In de eerste plaats een te lage eiwitopname door onvoldoende of onjuiste voeding. Bij veel patiënten met maagresectie immers bestaat een tegenzin tegen melkspijzen. Voorts is de pancreasfunctie vaak niet optimaal, zodat door een tekort aan pancreasenzymen de vertering van voedingseiwitten onvoldoende is. Verder is de resorptie soms gestoord, onder anderen als gevolg van jejunitis. Ernstige hypoproteïnemie (zonder verhoogde serumeiwuitscheiding) en steatorroe is beschreven door stagnatie en infectie in de afferente lis, welke geheel genas na antibiotische behandeling en omzetting van de Billroth-II in een Billroth-I maag.<sup>20</sup> Tenslotte kan er, onder andere door een statosis hepatis, onvoldoende synthese zijn.<sup>86</sup>

Daarnaast is een aantal publikaties verschenen, die wijzen op een versterkte gastrointestinale serumeiwuitscheiding als (mede)oorzaak van de hypoproteïnemie bij patiënten met een resectiemaag.<sup>6 73 114 120 162 164 175 188</sup> Ook eenmaal bij een per ongeluk aangelegde gastro-ileostomie. Nadat deze gewijzigd was in een gastro-jejunostomie verdween de hypoproteïnemie.<sup>164</sup> Voorts is dit eenmaal bij een gastrocolische fistel beschreven.<sup>162</sup> De oorzaak van de versterkte serumeiwuitscheiding bij maagresectie is niet duidelijk. Bij een aantal patiënten kon geen gastritis in de maagstomp gevonden worden, hetgeen een mogelijke oorzaak zou kunnen zijn.<sup>175</sup> Wel lijkt soms stasis in de maag (retentiemaag) mede een rol te spelen.<sup>73</sup>

### 4. Ulcus

Hypoproteïnemie kan een symptoom zijn van een reuzen-ulcus van maag<sup>4</sup> of duodenum.<sup>118</sup> In beide publikaties wordt gezegd, dat dit gevolg zou kunnen zijn van eiwitverlies vanuit het ulcus, doch er werd geen onderzoek ingesteld met behulp van J<sup>131</sup>-PVP of een Cr<sup>51</sup>-verbinding.

## D. AANDOENINGEN VAN DE DUNNE DARM

### 1. Enteritis

#### a. Door onbekende oorzaak

Er zijn veel patiënten beschreven met versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding bij enteritis en enterocolitis. Echter werd veelal niet vermeld, of was niet bekend, welke genese voor de enteritis verantwoordelijk werd gehouden. Als diagnose werd dan vermeld: (acute) gastro-enteritis,<sup>65 182</sup> aspecifieke chronische duodeno-jejuno-enteritis,<sup>193</sup> jejunitis,<sup>34</sup> chronische aspecifieke jejunitis,<sup>129</sup> ulcererende jejunitis,<sup>34</sup> chronische enteritis,<sup>11</sup> enteritis necroticans,<sup>164</sup> diffuse ileojejunitis,<sup>86</sup> ileitis,<sup>2 34 164</sup> segmentaire ulcererende ileitis,<sup>173</sup> enterocolitis,<sup>11</sup> acute zui-gelingen -enterocolitis.<sup>11</sup> Het lijkt waarschijnlijk, dat een groot deel van de hier genoemde aandoeningen het gevolg is van een allergie of infectie.

#### b. Infecties

Als darminfecties, die met versterkte serumeiwituitscheiding gepaard kunnen gaan, worden genoemd salmonellose,<sup>88 181</sup> acute bacteriële enteritis,<sup>90</sup> en acute virus enteritis.<sup>150</sup>

#### c. Infestaties

Hieronder zijn beschreven lamblasiasis,<sup>139</sup> histoplasmose,<sup>5</sup> haakworm-infecties.<sup>144</sup>

#### d. Allergisch

Een „glutengevoelige exsudatieve enteropathie” is door Royer (1961)<sup>143</sup> beschreven. Deze kinderen hadden geen spruw. Door anderen werd een versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding toegeschreven aan een onbekende darmallergie.<sup>139</sup> Laster en Waldmann (1962)<sup>95</sup> vermeldden een patiënt, die op toediening van lugol reageerde met shock, oligurie, koorts, diarree en hypoproteïnemie door versterkte uitscheiding via de darm. Voorts kan overgevoeligheid voor melkeiwitten de oorzaak zijn, met name op de kinderleeftijd.<sup>108 183 197</sup> Dit gaat gepaard met groei-vertraging. In het bloed wordt veelal eosinofilie gezien, in de faeces bevinden zich veel Charcot-Leyden-kristallen. Op het gebruik van melk reageren deze patiënten met braken en diarree. Een mogelijke lactase-deficiëntie als oorzaak voor dit ziektebeeld kon worden uitgesloten. Bij het ouder worden wordt de hypoproteïnemie minder, maar treden andere allergische manifestaties als astma en eczeem meer op de voorgrond. Bij kinderen is ook een door melk veroorzaakte hypochrome anemie door bloedverlies met de faeces waargenomen. Deze toestand kan eveneens met een versterkte serumeiwituitscheiding gepaard gaan.<sup>167 194</sup> Tenslotte is dit ook beschreven bij een patiënt met agioneurotisch oedeem.<sup>3</sup>

### e. *Immuunglobulinedeficiëntie*

Het valt buiten het kader van deze bespreking, uitgebreid in te gaan op de verschillende vormen van a-, hypo-, en dysgammaglobulinemie met hun symptomatologie. Daarvoor moge verwezen worden naar de verschillende overzichten.<sup>140 155 171</sup> Op de differentiaal-diagnose tussen primaire hypogammaglobulinemie met secundair versterkte serumeiwituitscheiding in het maagdarmkanaal en secundaire hypogammaglobulinemie als gevolg van darmaandoeningen met verhoogde serumeiwituitscheiding wordt in § 2 nader ingegaan.

Bij vele vormen van het antilichaamgebreksyndroom komen darm-afwijkingen voor, onder anderen recidiverende diarree en steatorroe, als gevolg van recidiverende en chronische darminfecties.<sup>171</sup> Vooral is dit het geval, als er (ook) een hypo- of a-gammaA-globulinemie in het spel is. Met name bij de verkregen vormen<sup>140</sup> kan er ook secundair een versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding optreden.<sup>6 68 157 159 164 172 181</sup>

## 2. Granulomateuze afwijkingen

### a. *M. Crohn (enteritis regionalis)*

Het onderzoek van Steinfeld e.a. (1957)<sup>154</sup> maakte een einde aan de tot dan heersende opvatting, dat voedingsdeficiënties, gestoorde resorptie en/of verminderde leverfunctie de enige oorzaken waren van de hypoproteïnemie bij enteritis regionalis. Zij bewezen een versterkte uitscheiding van serumeiwitten. Uit het grote aantal publikaties zou men kunnen afleiden, dat dit frequent voorkomt, waaraan de aard der ziekte niet vreemd is.<sup>6 11 34 65 84 90 138 147 157 164</sup> Dit vindt ook steun in eigen onderzoek (§4).

### b. *M. Whipple (lipodystrofia intestinalis)*

Bij M. Whipple komt vaak hypo-albuminemie voor. Laster e.a. (1966)<sup>95</sup> verzamelden uit de literatuur 53 gevallen, waarvan 43 een te laag serum-albumine bleken te hebben. Zij onderzochten 7 patiënten, die allen een verhoogde Cr<sup>51</sup>-albumine-uitscheiding in de faeces hadden tijdens een actief stadium van de ziekte. Tijdens een remissie was de uitscheiding normaal of marginaal. De hypo-albuminemie kan mede door een te lage synthese worden veroorzaakt, zoals éénmaal werd vastgesteld. Naast deze publikatie zijn nog enkele casuïstische mededelingen verschenen.<sup>13 67</sup> Aangezien meerdere patiënten een lymfopenie hadden, en uitgezette lymfewegen in de dunne-darmbiopsie, lijkt een abnormale lymfe-afvoer in de genese van de versterkte serumeiwituitscheiding een rol te spelen.

### c. *Granulomateuze darmafwijkingen e.c.i.*

Bij een aantal patiënten worden granulomateuze afwijkingen in de dunne darm gevonden, zonder dat een M. Crohn, M. Whipple, M. Besnier-

Boeck-Schaumann of tuberculose kan worden aangetoond. Daarom krijgen deze gewoonlijk het predikaat e.c.i. De door Hermans e.a. (1966)<sup>62</sup> beschreven nodulaire hyperplasie bij IgA-deficiëntie wordt hieronder niet begrepen. Bij onderzoek van middels jejunumbiopsie verkregen materiaal worden bruine pigmentaties en gedilateerde lymfwegen gevonden.<sup>68 73</sup> Samen met enkele andere publikaties<sup>88 90</sup> is het aantal patiënten met deze aandoening en met versterkte serumeiwuitscheiding in totaal vijf.

### 3. Amyloidose

De combinatie (par)amyloidose en versterkte serumeiwuitscheiding is een achttal keren beschreven.<sup>6 10 34 74 108 135 147 164</sup> Jarnum (1965)<sup>74</sup> is de enige, die spreekt van primaire amyloidose. Opvallend is, dat vrijwel alle patiënten tevens een proteïnurie hadden, soms zelfs een nefrotisch syndroom. Eenmaal werd een colitis ulcerosa vastgesteld.<sup>10</sup> Geobstrueerde lymfe-afvloed is niet waargenomen.<sup>74</sup> De versterkte serumeiwuitscheiding zou het gevolg zijn van verhoogde capillaire permeabiliteit in de darmwand, veroorzaakt door amyloidstapeling.<sup>74</sup> Echter lijkt zeer wel mogelijk, dat ook motiliteitsstoornissen van de darm, die bij amyloidose frequent worden gezien, van belang zijn voor het optreden van deze eiwuitscheiding.

### 4. Spruw

Bij spruw is de hypoproteïnemie zeker multiconditioneel bepaald. De eetlust is veelal slecht, waardoor er een verminderde eiwitopname kan zijn. Daarnaast is de resorptie gestoord, en wordt nogal eens een vet-lever gevonden.<sup>168</sup> Uit een groot aantal publikaties is evenwel duidelijk geworden, dat naast een te lage synthese vaak tevens een verhoogde serumeiwuitscheiding in het maagdarmkanaal plaatsvindt. Dit geldt voor de tropische spruw,<sup>144 162 168</sup> als ook voor verschillende vormen van inheemse spruw. Zowel bij coeliakie of glutengevoelige spruw,<sup>6 23 34 55 128 142 143 162 164 178</sup> als bij de niet-glutengevoelige spruw.<sup>6 53 68 86 101 113 146 157 162 199</sup> In dit hoofdstuk wordt elders vermeld, dat ook bij malabsorptiesyndroom door andere oorzaken als maagoperatie en chronische pancreatitis een versterkte uitscheiding van serumeiwitten kan plaatsvinden. Daarbij moet ook nog genoemd worden de steatorroe, die kan optreden bij dermatitis herpetiformis (M. Dühring).<sup>164</sup> Het verdient dus aanbeveling, bij elke patiënt met malabsorptie en vetfaeces te zoeken naar versterkte gastro-intestinale serumeiwuitscheiding.

### 5. Intestinaal infantilisme (Herter)

Voor zover kan worden nagegaan is versterkte serumeiwuitscheiding in het maagdarmkanaal bij de ziekte van Herter slechts tweemaal waargenomen.<sup>123</sup>

## 6. Mastocytosis

Jarnum en Zachariae (1967)<sup>83</sup> beschreven een patiënte met urticaria pigmentosa van huid, maag en darm, bij wie tevens een malabsorptie-syndroom bestond. Hierbij werd ook een licht verhoogde uitscheiding in de faeces gevonden van intraveneus gegeven Cr<sup>51</sup>-albumine.

## 7. Diverticulose

Bij drie patiënten met diverticulosis jejuni is versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding waargenomen.<sup>34 108 164</sup> Bij deze aandoening worden frequent steatorroe en macrocytaire anemie gevonden.<sup>164</sup> Ook hier is er dus een malabsorptiesyndroom.

## 8. Vaataandoeningen

Verschillende vaataandoeningen kunnen aanleiding geven tot versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding. Als zodanig werd tweemaal de purpura rheumatica (Henoch-Schönlein) beschreven,<sup>92 123</sup> te zamen vijf bewezen patiënten betreffend. Een van hen had in de faeces een positieve reactie op occult bloed, hetgeen de verhoogde serumeiwituitscheiding bij deze patiënt mede veroorzaakt kan hebben.

De publikatie van Engström e.a. (1962)<sup>45</sup> maakt waarschijnlijk, dat de versterkte serumeiwituitscheiding bij hun patiënte met tubereuze sclerose plaatsvond via een groot angioom in het terminale ileum.

Onvoldoende arteriële bloedvoorziening van de darm, zoals aangetoond bij een embolie in de arteria mesenterica superior kan eveneens aanleiding geven tot verhoogde serumeiwituitscheiding.<sup>157 200</sup>

Andere aandoeningen waarbij een abnormale vaatwand eveneens bijdraagt tot de versterkte uitscheiding van serumeiwitten, als amyloidose, shock, nefrotisch syndroom, worden elders besproken.

## 9. Darmdilatie

Meerdere waarnemingen wijzen op het vóórkomen van versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding bij dilatie van darmlussen als gevolg van stenoserende stricturen,<sup>99 101</sup> soms ook van tuberculeuze oorsprong,<sup>84</sup> bride,<sup>123</sup> of ontstekingen.<sup>173</sup> De oorzaak van deze versterkte uitscheiding kan gelegen zijn in een abnormaal mucosa-oppervlak, een abnormale motiliteit en een afwijkende bloedvoorziening van het gedilateerde darmdeel. De dilatie en abnormale motiliteit lijken ook de reden te zijn van de verhoogde serumeiwituitscheiding bij peritonitis<sup>99 139</sup> en direct na een buikoperatie.<sup>164</sup> Voor zover kon worden nagegaan is er één geval genoemd van verhoogde serumeiwituitscheiding bij sclerodermie.<sup>164</sup> Klinische gegevens ontbreken, maar bekend is, dat bij deze aandoening sterke motiliteitsstoornissen kunnen optreden.

## 10. Bestralingsenteropathie

Bij patiënten met uitgebreide bestraling van de buik, zoals bijvoorbeeld geschiedt wegens carcinomen van de vrouwelijke genitalia, komt fre-

quent een malabsorptiesyndroom voor. Daarbij worden aan de darmen lyfangiëctasieën gevonden,<sup>57</sup> slijmvlies- en vaatwandveranderingen en motiliteitsstoornissen.<sup>165 192</sup> Dat onder deze omstandigheden een verhoogde hoeveelheid serumeiwit in het darmkanaal wordt uitgescheiden, zou dan ook niet verwonderlijk zijn. Toch werd hiervan maar één mededeling in de literatuur gevonden.<sup>2</sup> Wij hebben dit ook eenmaal waargenomen (§ 4). Veel vaker is dit bij proefdieren gezien. Hierbij zijn bestralingsexperimenten goed uitvoerbaar, en deze werden gebruikt, om informatie te krijgen over het mechanisme van de serumeiwituitscheiding.<sup>8 17 21 160 195</sup>

## E. AANDOENINGEN VAN DE DIKKE DARM

### 1. Colitis ulcerosa

Zoals in hoofdstuk 1, § 1 werd opgemerkt, suggereerden Welch e.a. reeds in 1937, dat verlies van serumeiwit met de faeces de oorzaak van de hypoproteïnemie zou kunnen zijn bij patiënten met colitis ulcerosa.<sup>185</sup> Dit werd in 1957 bevestigd door Steinfeld e.a.<sup>154</sup> Zij vonden bij lijders aan deze aandoening na intraveneuze  $J^{131}$ -albumine-toediening een sterke radio-activiteit in de faeces. Versterkte serumeiwituitscheiding bij colitis ulcerosa werd later door vele onderzoekers waargenomen.<sup>2 6 11 34 65 82 86 103 130 164 191</sup> Occult bloedverlies, soms ook macroscopisch, kan aan de hypoproteïnemie zeker hebben bijgedragen.

De door Schwartz en Jarnum (1961)<sup>147</sup> en Benedik en Zawadzki (1966)<sup>10</sup> vermelde patiënten moeten buiten beschouwing worden gelaten, omdat deze ook een amyloidose hadden.

Meestal is de albuminesynthese normaal of verhoogd, een enkele maal is deze verlaagd bevonden. Er werd geen verband gevonden tussen de radio-activiteit in de faeces, en de mate van diarree of de duur van het ziekteproces, wel met de ernst van de afwijking.<sup>191</sup> Normalisering van de eiwituitscheiding is waargenomen na colectomie, maar ook na succesvolle behandeling met steroiden.<sup>34</sup>

### 2. Tumoren

#### a. Benigne tumoren

Versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding is door Jensen en Jarnum (1966)<sup>80</sup> beschreven bij een patiënt met het syndroom van Cronkhite-Canada (diffuse polypose in het maagdarmkanaal met ectodermale veranderingen: alopecia, nagelatrofie, hyperpigmentatie). Uit de bevindingen, dat bij onderzoek met  $J^{131}$ -albumine en  $Cr^{51}$ -albumine een sterke radio-activiteit in de faeces werd gemeten, maar geen  $Cr^{51}$  in het maagsap na histaminestimulatie, werd geconcludeerd, dat het colon de belangrijkste plaats van de serumeiwituitscheiding moest zijn.

#### b. *Maligne tumoren*

Bij een drietal patiënten met coloncarcinoom is versterkte gastro-intestinale serumeiwituitscheiding gevonden, en aan de tumor toegeschreven.<sup>11 37 161</sup> Daarvoor pleitte de daling van de radio-activiteit in de faeces na wegnamen van de tumor. Hypoproteïnemie met diarree is waargenomen bij een patiënte met een zelden voorkomende cysteuze rectum-tumor.<sup>24</sup> Na operatie verdween de diarree. Evenwel lijkt het niet gerechtvaardigd, de hypoproteïnemie toe te schrijven aan serumeiwituitscheiding via deze tumor, omdat er tevens polypose van het colon bestond, en het serumeiwitgehalte na operatieve verwijdering van de tumor niet werd vermeld. Bovendien werd een verhoogde serumeiwituitscheiding door het hoge faeces-N-gehalte wel gesuggereerd, echter niet bewezen met een der gebruikelijke testen.

### 3. *Megacolon (M. Hirschsprung)*

Bij een aantal kinderen met a-ganglionair megacolon is versterkte serumeiwituitscheiding aangetoond.<sup>14 48 123 167</sup> Van sommige werd aangegeven, dat de benzidineractie in de faeces positief was. Na uitschakelingsoperatie is een fraai herstel van het serumeiwitgehalte waargenomen, alsmede daling van de amino-acidurie.<sup>14</sup> Röntgenologisch zouden er karakteristieke afwijkingen te onderkennen zijn bij het syndroom van Hirschsprung met versterkte serumeiwituitscheiding (zie § 2-2-d). Lymf-angiëctasieën lijken bij deze aandoening als oorzaak voor de serumeiwituitscheiding ook een rol te kunnen spelen.<sup>14</sup>

## F. AANDOENINGEN VAN DE ABDOMINALE PARENCHYMATEUZE ORGANEN

### 1. *Aandoeningen van lever en galwegen*

#### a. *Levercirrose*

Een vijftal publikaties,<sup>34 41 44 126 148</sup> te zamen 60 patiënten betreffend, vermelden, dat bij levercirrose geen abnormale serumeiwituitscheiding in het maagdarmkanaal plaatsvindt. Een verhoogde excretie van J<sup>131</sup>-PVP bij een patiënt met levercirrose was dan ook voor Dawson (1965)<sup>33</sup> aanleiding tot verder onderzoek, waarbij een maagcarcinoom werd gevonden. Dit laatste werd toen geduid als de oorzaak van de abnormale PVP-test. Later is toch bij enkele cirrosepatiënten een versterkte gastro-intestinale serumeiwituitscheiding aangetoond,<sup>65 120</sup> met name als er sterke ascites was. Iber (1965)<sup>71</sup> vond bij een groep cirrosepatiënten geen verhoogde uitscheiding van J<sup>131</sup>-albumine in het maagdarmkanaal, vergeleken met een controlegroep. Wel vond hij een negatieve correlatie tussen de activiteit in de faeces en het serum-albuminegehalte, een positieve correlatie tussen faecesactiviteit en portale druk, alsmede een

verhoogde „fractional catabolic rate”, gezien het lage serum-albuminegehalte. Helaas is dit onderzoek verricht met de Jeejeebhoy-methode, zodat de betrouwbaarheid van de interessante resultaten toch betwijfeld moet worden. Hoewel bij vier patiënten een verhoogde  $\text{Cr}^{51}$ -albumine-uitscheiding in de faeces werd gevonden, bleek de gemiddelde uitscheiding bij 20 patiënten met levercirrose (diagnose niet nader toegelicht), die 0.78 % bedroeg, niet significant hoger dan het gemiddelde van een controlegroep (0.27 %), blijkens een onderzoek van Höfer e.a. (1967).<sup>65</sup> Deze schrijvers vonden geen verband tussen de uitscheiding in de faeces en het serum-albuminegehalte.

Bij levercirrose is er een sterk verhoogde produktie van lymfe in de lever. Bij canuleren van de ductus thoracicus bleek de stroom 3 tot 20 maal verhoogd, en bleek ook de druk verhoogd.<sup>43</sup> Daarnaast is er dus veelal een verhoogde druk in de vena portae. Het zou dus wel aannemelijk zijn, dat er in deze situatie verhoogde serumeiwituitscheiding in het maagdarmkanaal zou plaatsvinden. Immers veneuze én lymfe-afvoer zijn abnormaal.

Verhoogde druk in het vena portae gebied lijkt echter in het ontstaan van abnormale serumeiwitexcretie geen of slechts een zeer ondergeschikte rol te spelen. Daarvoor zijn twee argumenten aan te voeren. In de eerste plaats dus, dat er bij levercirrose zo zelden verhoogde serumeiwituitscheiding wordt gevonden, en met name ook, omdat dit bij 16 patiënten met schistosomiasis niet éénmaal werd gezien.<sup>44</sup> Bij deze aandoening is er namelijk een pre-hepatische portale hypertensie, en lijkt de lymfe-produktie in de lever niet toegenomen. Het tweede argument wordt gegeven in de waarneming, dat bij hartziekten met rechts-decompensatie en bij constrictieve pericarditis wel vaak een verhoogde serumeiwitexcretie wordt gevonden. En bij deze aandoeningen is er nu juist geen hoge druk in de vena portae, terwijl de stroom- en drukverhoging in de ductus thoracicus in dezelfde orde van grootte ligt als bij de levercirrose.<sup>43</sup> Wel is hierbij, in tegenstelling tot de toestand bij levercirrose, de druk in de vena hepatica verhoogd, maar de betekenis daarvan voor het ontstaan van toegenomen serumeiwituitscheiding is niet duidelijk. Het zou denkbaar zijn, dat drukverhoging in de vena portae een bescherming zou kunnen geven tegen verhoogde serumeiwitexcretie. En wel, doordat de ontwikkeling van collateralen tussen porta- en cava-gebied via shuntcirculatie weer een goede afvoer van bloed uit de intestini bewerkstelligt. Echter is dit ook weer niet zó waarschijnlijk, omdat de hemodynamische betekenis van deze shunts in het algemeen maar betrekkelijk gering is.<sup>51</sup> Van belang zou een onderzoek zijn naar de gastrointestinale serumeiwitexcretie bij patiënten met het syndroom van Budd-Chiari, daar hierbij ook de afvoer via de vena hepatica gestoord is. Wij waren in de gelegenheid, bij één patiënt met een Budd-Chiari syndroom (als gevolg van een membraan in de vena cava inferior juist vóór de inmonding in het rechter atrium) een onderzoek met  $\text{Cr}^{51}\text{Cl}_3$  te doen. De uitscheiding in de faeces was evenwel niet verhoogd (0.46 %).



b. *Veno-occlusive disease (seneciosis)*

Wolff (1961)<sup>196</sup> beschreef een kind met deze aandoening, dat leed aan sterke hypoproteïnemie, oedemen en ascites. Na prednison-toediening werd een goede verbetering gezien met verdwijnen van de oedemen en stijging van het serumeiwitgehalte, terwijl ook de histologische afwijkingen in de lever gunstig reageerden. De J<sup>131</sup>-PVP-excretie was in deze fase normaal. Na staken van de behandeling met bijnierschorschormonen trad een rechûte op met sterke serumeiwitdaling, waarbij de PVP-excretie zeer hoog bleek (12.5 %). Evenwel dient te worden opgemerkt, dat het onderzoek niet zó volledig is geweest, dat een andere oorzaak dan de seneciosis voor de abnormale PVP-test met zekerheid kan worden uitgesloten.

c. *Galblaasfistel*

Als oorzaak van versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding wordt slechts éénmaal een galblaasfistel vermeld.<sup>34</sup>

**2. Aandoeningen van het pancreas**

Normaliter is er geen degradatie van betekenis van serumeiwitten via het pancreassap.<sup>77</sup> Ook onder pathologische omstandigheden lijkt dit maar zelden voor te komen.

a. *Chronische pancreatitis*

Bij chronische pancreatitis kan versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding optreden via een complicerende lymfefistel vanuit de cysterna chyli, die vlak achter het pancreas langs loopt (zie A-1-b). Echter ook bij pancreatogene steatorroe is een enkele maal versterkte J<sup>131</sup>-PVP-excretie gezien.<sup>75 86</sup> Vaker dan een hyperkatabolisme zal er bij een chronisch pancreatitis een hypo-anabolisme in het spel zijn, doordat bij het ontbreken van pancreasfermenten de resorptie van aminozuren sterk verlaagd is.<sup>86</sup>

b. *Mucoviscidosis*

Bij mucoviscidosis is sporadisch versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding waargenomen. Bij een volwassen patiënte werd de J<sup>131</sup>-PVP-proef normaal na behandeling met pancreasfermenten en dieet.<sup>112</sup> Verhoogde serumeiwituitscheiding is ook eenmaal bij een kind gevonden.<sup>7</sup>

c. *Zollinger-Ellison-syndroom*

Abnormaal verhoogde serumeiwituitscheiding bij het Zollinger-Ellison-syndroom is éénmaal vermeld bij een man met een faecesproductie van 4 liter per dag.<sup>108</sup>

## G. AANDOENINGEN, DIE NIET PRIMAIR INTRA-ABDOMINAAL GELOKALISEERD ZIJN

### 1. Thyreotoxicose

Bij thyreotoxicose vindt een verhoogd eiwitkatabolisme plaats, maar dit geschiedt vrijwel steeds buiten het maagdarmkanaal. Enkele malen is ook een versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding gevonden.<sup>97 139 164</sup>

### 2. Shock

Het extravasculair albumine is bij shocktoestanden sterk verhoogd.<sup>16</sup> Tevens is er ischemie van de darmwand met op den duur necrose van de mucosa en darmbloeding.<sup>49</sup> Verhoogde serumeiwituitscheiding in deze toestand lijkt dan ook zeer wel mogelijk. Slechts éénmaal werd dit vermeld.<sup>139</sup>

### 3. Nefrotisch syndroom

Hierop wordt in hoofdstuk 3 nader ingegaan.

### 4. Kwashiorkor

De enige publikatie over versterkte serumeiwituitscheiding bij kwashiorkor is van Cohen e.a. (1962),<sup>29</sup> die dit zagen bij 10 van de 12 onderzochte kinderen. Volgens hen zou dit de waarneming verklaren, dat eiwitrijk dieet bij deze aandoening soms onvoldoende resultaat heeft.

### 5. Anorexia nervosa

Eénmaal werd een mededeling gevonden over licht verhoogde serumeiwituitscheiding bij een patiënte met anorexia nervosa.<sup>6</sup> Deze was onvoldoende gedocumenteerd om te kunnen beoordelen of andere mogelijke oorzaken hiervoor voldoende waren uitgesloten.

### 6. Steroidtherapie

Hitzelberger en Glass (1962)<sup>64</sup> zagen bij reuma-patiënten na toediening van zeer hoge doses bijnierschorsormoon een duidelijke stijging van de serumeiwituitscheiding in de maag bij elektroforetisch onderzoek. Er werd evenwel geen onderzoek met J<sup>131</sup>-PVP of een Cr<sup>51</sup>-binding verricht.

### 7. Hypoxemie

In het proefschrift van Van Tongeren<sup>164</sup> wordt een patiënt met hypoxemie genoemd met verhoogde uitscheiding van een Cr<sup>51</sup>-verbinding. Er werden geen klinische gegevens vermeld.

## § 2. Symptomen

De symptomen, die de patiënt met versterkte gastrointestinale serum-eiwituitscheiding toont, zijn in de eerste plaats afhankelijk van de veroorzakende ziekte. In een aantal gevallen gaat de verhoogde uitscheiding aan andere manifestaties van de darmaandoening vooraf.<sup>68</sup> Alle in het overzicht genoemde ziekten hebben hun eigen symptomatologie, maar kunnen onder omstandigheden gemeen hebben een abnormale serum-eiwituitscheiding met alle verschijnselen van dien. Deze verschijnselen zijn sterk afhankelijk van de hoogte van de serum-eiwituitscheiding. Waar ook onder normale omstandigheden serum-eiwitten in het maag-darmkanaal worden uitgescheiden (hoofdstuk 1), is er een vloeiende overgang tussen normale en verhoogde passage. Een licht verhoogde uitscheiding kan daarom gemakkelijk over het hoofd worden gezien. Deze behoeft ook in het geheel geen verschijnselen te geven, daar het hyperkatabolisme dan nog geheel gecompenseerd kan worden door een gestegen eiwit-anabolisme. Hypoproteïnemie treedt eerst op, als dit compensatiemechanisme tekortschiet.

Het ligt uiteraard niet in de bedoeling, de symptomatologie te bespreken van alle in het overzicht genoemde aandoeningen. Slechts zullen enkele voor de diagnostiek van de verhoogde gastrointestinale serum-eiwituitscheiding belangrijke punten worden genoemd.

### 1. Klinisch

De hypoproteïnemie is klinisch te herkennen aan het ontstaan van oedemen, ascites en hydrothorax. In het algemeen zal dit eerst optreden, als het serumalbuminegehalte beneden de 2.5 g/100 ml. daalt, bij kinderen veelal iets eerder dan bij volwassenen.<sup>73</sup> Een eventueel toegenomen vaatpermeabiliteit speelt hierbij zeker ook een rol. De oedemen zijn niet altijd constant, de ziekte kan een cyclisch beloop hebben, hetgeen onder meer geldt voor de onder 1-A-3 besproken afwijkingen.<sup>103</sup> Een aanzienlijke hypoproteïnemie kan voorts, als de oorzakelijke aandoening gepaard gaat met heftige diarree, door uitdroging worden gemaskeerd. Behalve in oedemen kan de hypoproteïnemie zich ook uiten in afwijkingen van de vingernagels, waarvan wel de bekendste zijn de abnormaal gekleurde transversale banden, welke het eerst door Muercke (1956)<sup>119</sup> werden beschreven. Deze afwijking is reversibel. Daarnaast kunnen ook andere nagelafwijkingen, ook aan de tenen, worden gevonden, als er een aandoening van de lymfewegen in het spel is: langzame groei, transversale groeven, sterke nagelkromming, bleek-gele verkleuring en soms onycholyse.<sup>96</sup>

Een belangrijke aanwijzing voor het bestaan van een aandoening van de lymfewegen is het vinden van eenzijdig oedeem, bijvoorbeeld aan één been, of wanneer dit aan één zijde veel ernstiger is. Veelal zal dan lymfoedeem in het spel zijn als gevolg van een (hoofdzakelijk) unilaterale lymfewegaandoening. Het aantonen van chyl-ascites of chylothorax maakt een lymfewegaandoening zeker. Evenzo bij laparotomie of laparoscopie<sup>36 174</sup> zichtbare uitgezette lymfevaten (fig. 2-1), mits niet enige uren tevoren een vetrijke maaltijd werd gebruikt.<sup>35</sup>

Fig. 2-1. Patient number 11. Diagnosis: idiopathic lymphangiectasia.  
a: Dilated jejunal lymphatics.  
b: Pearl-string aspect of the dilated lymphatics.  
c: Milk-like coloured adjacent mesenterium.



Fig. 2-1 a

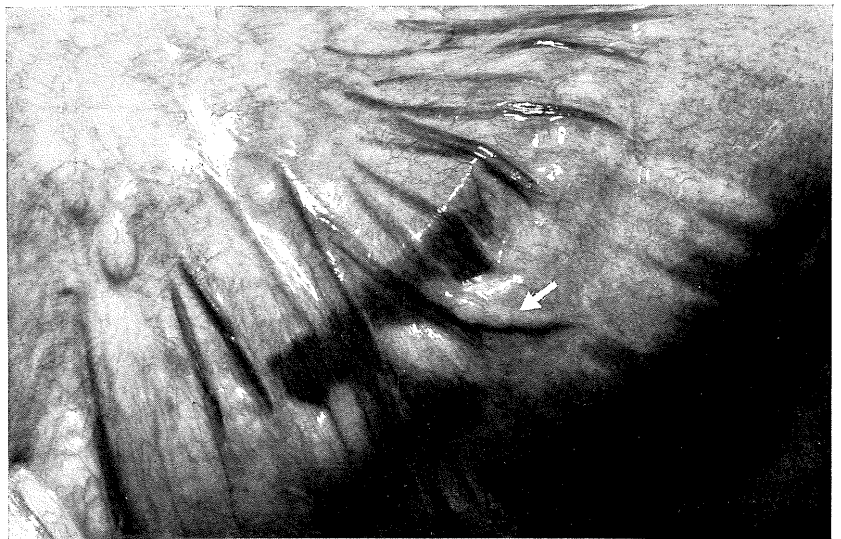


Fig. 2-1 b

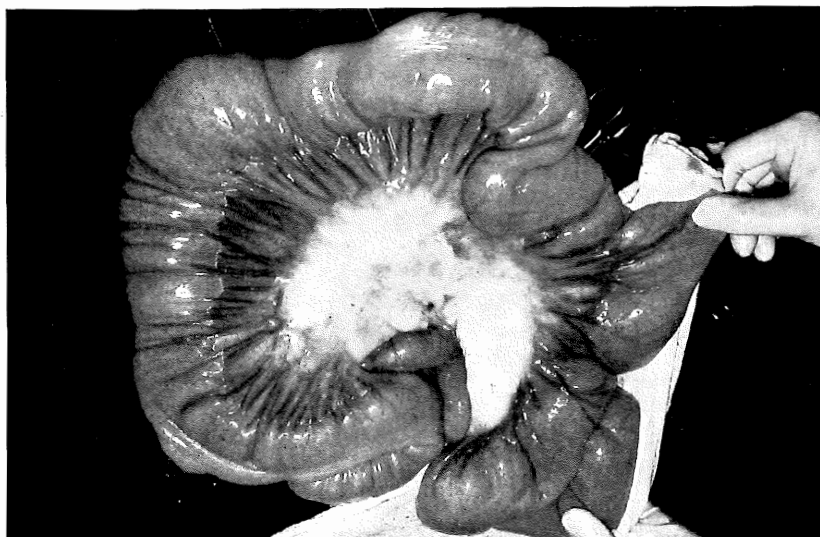


Fig. 2-1 c

## 2. Biochemisch en röntgenologisch

### a. *Urine*

De belangrijkste afwijkende bevinding bij urine-onderzoek is de verhoogde amino-acidurie, die als symptoom van versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding soms wordt gezien,<sup>73 91 103 123</sup> vooral bij kinderen.<sup>73 123</sup> Deze amino-acidurie is van het overloop-type.<sup>124</sup> Door de soms grote hoeveelheden eiwitten, die in het maagdarmkanaal worden uitgescheiden en aldaar worden gesplitst, worden veel aminozuren geresorbeerd. Veelal meer dan kan worden verbruikt bij de eiwitsynthese. Soms is de hoeveelheid aminozuren in de urine normaal, maar blijkt bij orale belasting met een eiwithydrolysaat bij patiënten met versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding een hyperamino-acidemie en hyperamino-acidurie op te treden in vergelijking met controlepatiënten.<sup>124</sup> Het extra verhoogde aanbod kon hier dus niet worden ge-utiliseerd.

Over een verhoogde aldosteron-excretie is slechts een sporadische mededeling gedaan.<sup>198</sup> Waarschijnlijk is dit slechts zelden nagegaan, want het is zeer goed voorstelbaar dat zich een secundair hyperaldosteronisme ontwikkelt.

### b. *Bloed*

Hypoproteïnemie is het belangrijkste, zij het niet obligate, verschijnsel van de versterkte serumeiwituitscheiding in het maagdarmkanaal. Bij papierelektroforetische scheiding van de verschillende fracties wordt

veelal een relatieve verhoging van de alfa- en bètaglobulinen gevonden. In absolute waarden zijn deze meestal normaal, soms is het alfa-1-globuline, zelden het alfa-2-globuline dan nog iets verhoogd.<sup>103 122 151</sup> Over deze veranderde verhouding werd reeds in hoofdstuk 1 gesproken. De hypo-albuminemie treedt altijd het sterkst op de voorgrond.

Het gammaglobuline kan normaal, verlaagd of verhoogd zijn. Indien het verlaagd is worden toch praktisch nooit de zeer lage waarden gevonden als bij een a- of hypogammaglobulinemie. Recidiverende infecties, bij deze laatste aandoeningen zo frequent, komen dan ook volgens sommigen niet voor.<sup>138</sup> Een enkele maal echter wordt dit toch wel gezien, met name bij patiënten met lymfangiëctasieën.<sup>158</sup> Bij een aantal van hen werd een verlaagde titer tegen Vi- en tularemie-antigenen gevonden.

Sporadisch werd het ceruloplasminegehalte nagegaan en verlaagd bevonden.<sup>138</sup> Bij twee onzer patiënten (§ 4, nummer 8 en 10) waarbij dit werd bepaald was het eveneens sterk verlaagd.

Het serumijzergehalte is vaak te laag, soms ook het serumkoper.<sup>122</sup> Vaak ook is het serumcalcium verlaagd, soms dusdanig, dat hierdoor tetanische aanvallen optreden.<sup>117 156</sup> Niet slechts is dit het gevolg van een verminderde resorptie, zoals bekend bij het spruwsyndroom, maar ook van een versterkte uitscheiding van calcium in de darm.<sup>113</sup> Als regel gaat dit met een hypocalciurie gepaard.

De leverfuncties zijn in het algemeen normaal, maar een enkele maal zijn deze gestoord, bijvoorbeeld als gevolg van een steatosis hepatis.<sup>58</sup> In tegenstelling tot hetgeen bij de hypo-anabole hypo-albuminemie en het nefrotisch syndroom wordt gevonden, zijn cholesterol en totaal lipoid niet verhoogd. Met name als een spruwsyndroom of een aandoening van het lymfe-apparaat de oorzaak zijn van de versterkte serumeiwituitscheiding worden juist verlaagde waarden gevonden.<sup>180</sup> Differentiaal-diagnostisch is de bepaling van het serumvetgehalte dan ook zeer belangrijk.

Het hemoglobinegehalte is vaak verlaagd, het aantal leukocyten normaal of iets verhoogd. Soms is er een aanzienlijke eosinofilie, niet alleen als allergie de oorzaak is van de versterkte serumeiwituitscheiding, maar ook bij idiopathische lymfangiëctasieën.<sup>73 122</sup> Bij lijders aan deze laatste aandoening wordt ook vrijwel altijd een lymfopenie gevonden.<sup>180</sup>

Afhankelijk van de causale ziekte is de BSE verhoogd of normaal.<sup>122</sup> <sup>123</sup> Normaal onder andere meestal bij de onder A-3 genoemde afwijkingen. Wanneer bij de differentiatie tussen hyperkatabole- en an-anabole hypo-albuminemie<sup>56</sup> geen gebruik gemaakt kan worden van isotopen, kunnen verschillende aanwijzingen van belang zijn (zie pagina 51).

Voor de differentiatie tussen hypogammaglobulinemie door onvoldoende synthese enerzijds en versterkt katabolisme anderzijds geldt,<sup>381</sup> dat bij de eerste meer bacteriële en schimmelinfecties optreden. Verder is de potentie tot specifieke antilichaam-aanmaak verlaagd, hetgeen maar zelden bij de hyperkatabole vorm het geval is. Voorts onderscheidt de hypogammaglobulinemie ten gevolge van onvoldoende synthese zich door lage of afwezige isohemagglutininetiters en het zeer geringe

aantal lymfocyten en plasmacellen in beenmerg, lymfklieren en darmwand. Deze zijn bij de hyperkatabole vorm normaal.

Tenslotte moge nog worden vermeld, dat bij enkele patiënten met lymfangiectasieën een aanzienlijke huidanergie is gevonden, alsmede een verlengde overleving (meer dan 10 maanden) van homologe huidtransplantaten.<sup>158</sup>

	<i>Hyperkatabolisme</i>	<i>An-anabolisme</i>
Oedeem	aanwezig	minimaal
Cholesterol en lipoid	normaal of verlaagd	verhoogd
BSE	laag	verhoogd
Serumalbumine	matig verlaagd	sterk verlaagd tot afwezig
Totaal serum-globuline	normaal of verlaagd	verhoogd
Serum-gamma-globuline	normaal of verlaagd, zelden verhoogd	normaal of verhoogd

#### c. *Faeces*

Bij vele darmaandoeningen is er diarree. Bij een aantal patiënten is het N-gehalte in de faeces verhoogd gevonden.<sup>58 122</sup> Dit zal vooral voorkomen als er een gestoorde resorptie is of versnelde passage, en ook, als de eiwituitscheiding plaatsvindt in de distale darm (hoofdstuk 1). Naast azotorroe kan er voorts een steatorroe zijn, niet alleen bij spruw, maar ook bij vele van de onder A besproken aandoeningen. Dit is het sterkst uitgesproken bij de lymfatico-enterale fistel, die, als deze zich bijvoorbeeld in het duodenum bevindt, ook met behulp van intubage kan worden vastgesteld (hoog vetgehalte van de duodenaalinhoud<sup>186</sup>). Belangrijk voor de differentiatie tussen een spruwsyndroom en aandoeningen met lymfeverlies in de darm is onderzoek naar de resorptie, die bij de laatste meestal normaal is.

#### d. *Röntgenologisch*

De afwijkingen, die bij röntgenonderzoek worden gevonden, zijn die van de causale aandoening. Toch zijn er verschillen te zien tussen de patiënt met bijvoorbeeld een syndroom van Menetrier of colitis ulcerosa met en zonder versterkte serumeiwituitscheiding. Bij de verschijnselen van de ziekte zelf komen dan de symptomen van de hypoproteïnemie, met name het oedeem. Dit manifesteert zich het meest duidelijk in de dunne darm. De plooien zijn verdikt, en lijken grover dan normaal, met soms een typisch cobblestone-aspect (fig. 2-2). Een enkele maal zijn licht verwijde lissen te zien, maar niet zo gedilateerd als bij een spruw.<sup>47 104</sup> Bij deze laatste zijn ook segmentatie en fragmentatie veel sterker dan wanneer er alleen hypoproteïnemie in het spel is. Vooropgesteld, dat een goed contrastmiddel en een voldoende hoeveelheid daarvan

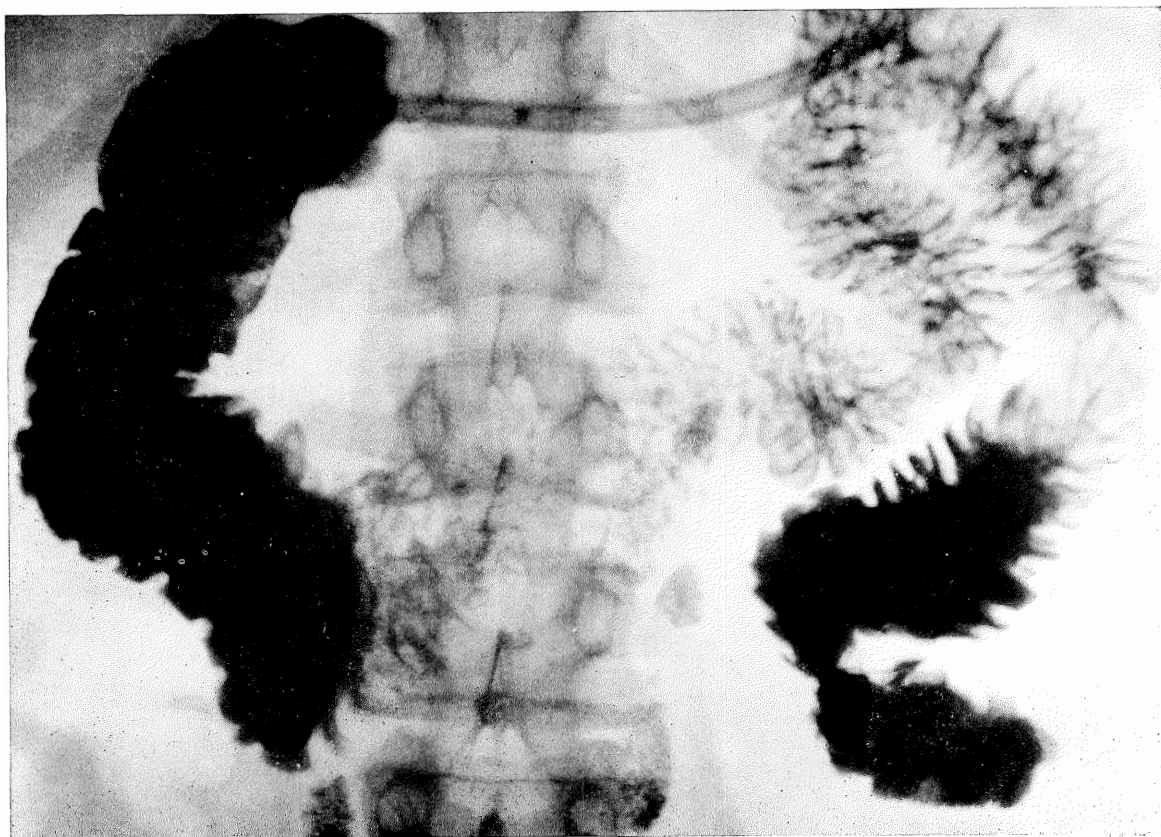


Fig. 2-2 a

Fig. 2-2. Patient number 8. Diagnosis: idiopathic lymphangiectasia.

a: Duodenography. Oedematous and thickened mucosal folds.

b: X-ray of the ileum. Cobble-stone aspect of the oedematous mucosal folds.





Fig. 2-2 b

wordt gebruikt, dan zouden segmentatie en fragmentatie bij hypoproteïnemisch oedeem niet mogen voorkomen.<sup>104</sup> Terwijl de dunne-darmwand verdikt is, zijn aan het colon meestal vrijwel geen afwijkingen te zien. Wel bij de M. Hirschsprung. Gaat deze gepaard met versterkte serumeiwituitscheiding, dan blijkt naast het bekende aganglionaire beeld

de colonwand verdikt te zijn, met pseudo-polypeuze afwijkingen. Echter geen ulceraties, waardoor onder meer het beeld te differentiëren is van de colitis ulcerosa.<sup>48</sup>

Als onderdeel van het röntgenonderzoek moet het verrichten van een lymfangiografisch onderzoek worden overwogen, zeker als één der onder A-1 of A-3 genoemde aandoeningen wordt vermoed of niet kan worden uitgesloten. Een beperking wordt helaas gegeven in het feit, dat vulling van de lymfewegen in darmwand en mesenterium niet mogelijk is. Er is dus alleen informatie te verkrijgen over het lymfe-apparaat in de extremiteiten, bekken, para-aortaal enzovoort. Toch is deze informatie zeer nuttig, aangezien gebleken is dat bij lymfangiëctasieën in de darm vaak ook afwijkingen bestaan in de lymfewegen elders. Op deze wijze zijn hypoplastisch aangelegde lymfewegen aangetoond in de extremiteiten,<sup>18</sup><sup>133</sup><sup>175</sup> afwezigheid van iguinale, abdominale, of retroperitoneale lymfeklieren,<sup>133</sup> obstructie in cysterna chyli of ductus thoracicus,<sup>36</sup><sup>133</sup> en abnormaal (dubbel) aangelegde cysterna chyli<sup>117</sup> of ductus thoracicus.<sup>133</sup> Meermalen was het onmogelijk, de ductus thoracicus zichtbaar te krijgen.<sup>132</sup><sup>176</sup>

Voorts is een dermale reflux,<sup>133</sup> en reflux van lymfe in mesenteriale en intestinale lymfewegen waargenomen.<sup>18</sup> Meermalen is met lymfangiografie een overlopen van contrast vanuit de lymfewegen naar de darm direct aangetoond.<sup>36</sup><sup>117</sup><sup>176</sup><sup>186</sup> Ook zijn met deze techniek bij normalen het bestaan van lymfatico-veneuze anastomosen gedemonstreerd.<sup>1</sup> Het lijkt waarschijnlijk, dat bij afvloedbelemmeringen de stroom hierin groter wordt.



Fig. 2-3. Patient number 10. Diagnosis: idiopathic lymphangiectasia. Oedematous villi with ballooning of the tip, and dilated lymphatics.

### 3. Histologisch

Uitgaande van de histologische veranderingen zou men de ziekten, die gepaard gaan met versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding kunnen verdelen in:

- aandoeningen met veranderingen van het slijmvlies
- aandoeningen met veranderingen van de vaatwand
- aandoeningen met veranderingen van de lymfewegen.

Hoewel het mogelijk is, van al deze genoemde aandoeningen vrij typische voorbeelden te geven, zullen veelal meerdere factoren gelijktijdig bij één ziektebeeld aanwezig zijn.



Fig. 2-4. Oedematous villi with dilated lymphatics and ballooning of the tip of the villi due to lymphosarcoma. Infiltration of the jejunum by the tumor is clearly demonstrated. This patient (H.M. 5077) had a secondary sprue-syndrome with nearly normal absorption-function tests.

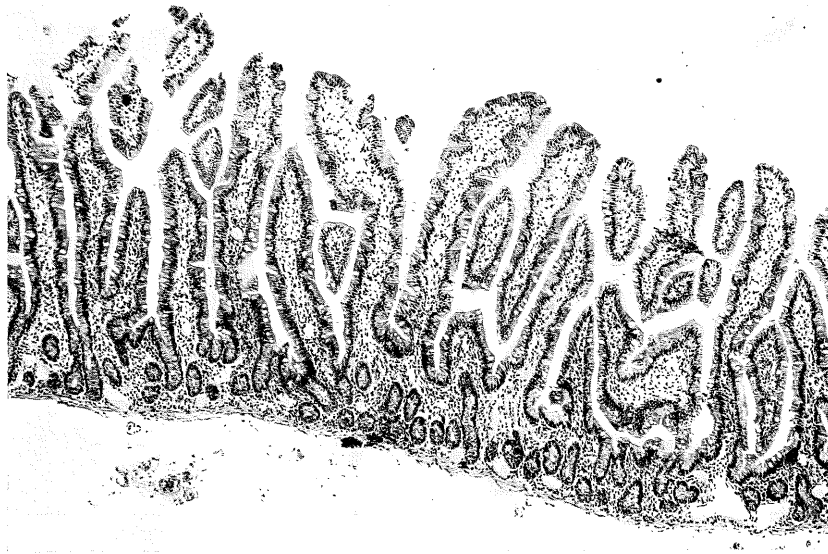


Fig. 2-5. Lymphangiectasia in the base of the jejunal mucosa near to a Billroth II anastomosis. The patient (H.M. 12465) had a normal serum protein level. The  $^{131}\text{I}$ -PVP excretion in 4-days-stools was normal (1.06 %).

De histologische afwijkingen zijn uiteraard die van de causale aandoening. Zeer vaak worden tevens ontstekingsreacties gevonden: versterkte vascularisatie, en cellulair infiltraat bestaande uit plasmacellen, lymfocyten en eosinofielen. Daarbij komt echter het oedeem van de darmwand door de hypoproteïnemie, met soms een fibrineus exsudaat.<sup>182</sup> Verder blijken, het sterkst bij de onder A genoemde ziekten, de lymfevaten gedilateerd zowel in de submucosa als in de subserosa (fig. 2-3 en 2-4),\* waarbij toename van schuimige lipofagen. Ook bij andere aandoeningen komt dit evenwel voor, zoals bij de M. Whipple, granulomatose.<sup>73</sup> Overigens kunnen uitgezette lymfewegen ook lokaal, zonder enige pathologische betekenis en zonder dat er sprake is van een verhoogde serumeiwuitscheiding, aanwezig zijn (fig. 2-5). In de bekleedende spierlagen (niet in de muscularis mucosae) bevinden zich vaak donkerrood-bruine granula, die soms ook macroscopisch een zichtbare bruine verkleuring van de darm geven. Deze kleuren basofiel, zijn zuurvast, fluoresceren geel, zijn P.A.S. positief, en bestaan waarschijnlijk uit lipofuchsine.<sup>73</sup> Dit is echter geen voor lymfangiectasieën specifieke afwijking. De granula, ook beschreven als ceroid pigment<sup>182</sup> komen bij alle mogelijke darmziekten voor. De lymfeklieren tonen veelal fibreus ver-

\* De microfoto's werden gemaakt door de Afdeling Microfotografie, hoofd J. J. Wachters, patholoog-anatoom.

dikte trabekels, met verdikking van de elastische vezels in het kapsel, en veelal zeer celarme verwijde mergsinussen. Soms is er reticulumcel hyperplasie met lipofagen.<sup>182</sup> Vanzelfsprekend hebben daarbij de kwaadaardige aandoeningen nog hun eigen min of meer specifieke kenmerken.

Dat ook onder normale omstandigheden vloeistof en partikeltjes uit de lymfevaten treden, is, gezien hun bouw, zeker niet ondenkbaar. Immers de wand bestaat uit endotheel met openingen bij de celcon-juncties, waarom een dunne en vaak incomplete lamina basalis. Deze dunne wand wordt ondersteund door collageen vezels en gladde spieren.<sup>39</sup> Bij één patiënt met lymfangiectasieën werden in het endotheel talrijke intracellulaire filamenten gezien, maar ontbraken de intercellulaire ruimtes. De lamina basalis was duidelijker, maar bleef hier en daar incompleet. In de cellen werden meer vetdruppeltjes en veel minder chilomicrons dan normaal gevonden.<sup>39</sup> Gezien het zeer beperkte aantal waarnemingen lijkt het trekken van conclusies vooralsnog voorbarig.

Het is niet verwonderlijk, gezien het snelle afstotingsproces van het darmslijmvliesepitheel en de voortdurende vernieuwing daarvan vanuit de crypten van Lieberkühn, dat vloeistof vanuit het interstitium in het darmlumen lekt. Deze interstitiële vloeistof is afkomstig uit de capillairen. Zij wordt gedeeltelijk (waarschijnlijk grotendeels) via het lymfesysteem afgevoerd, gedeeltelijk weer in de capillairen opgenomen, en lekt dus gedeeltelijk naar het darmlumen.<sup>145</sup> Het is daarom plausibel, dat zowel bij afwijkingen aan lymfesysteem en vaatstelsel als aan darmepitheel versterkte lekkage van deze interstitiële vloeistof, en daarmee van serumeiwitten, optreedt.

Bierring e.a. (1965)<sup>15</sup> meenden, dat bij patiënten met lymfangiectasieën de versterkte serumeiwituitscheiding niet alleen verklaard moest worden uit lekkage via het zich vernieuwende epitheel. Bij elektronenmicroscopisch onderzoek zagen zij in plaats van fraai aaneengesloten epitheel wijde intercellulaire ruimten, waarin soms lymfocyten, vooral aan de villustop. Dit was dan afgewisseld met stukken normaal epitheel. Verder zagen zij osmiofiele lichaampjes in het cytoplasma aan de lumen-zijde van de absorberende cellen van het darmslijmvlies, waarvan zij de betekenis niet kenden. Volgens Dobbins (1966)<sup>39</sup> zijn dit, ook bij normalen voorkomende, lysozomen. Hij stelt, dat de intercellulaire ruimten eveneens in normale darmbiopsieën gezien kunnen worden, zowel wanneer deze nuchter als wanneer zij in het postabsorptieve stadium werden genomen. Daarmede ontkent hij, dat bovengenoemde afwijkingen specifiek zouden zijn.

### § 3 Therapie

Zoals altijd dient, alvorens de therapie wordt ingesteld, een zo uitgebreid mogelijke diagnostiek naar de oorzaak van de versterkte serumeiwituitscheiding te zijn verricht. Temeer geldt dit, waar zoveel causale aandoeningen in het spel kunnen zijn, die alle een speciale behandeling vereisen. Rationeel is de therapie eerst dan, als de reden van de versterkte uitscheiding wordt weggenomen. Overigens is spontane remissie

meermalen waargenomen, onder andere bij hypertrofische gastritis, en eenmaal is, bij onduidelijke causale aandoening, een remissie tijdens graviditeit waargenomen.<sup>66</sup>

In een aantal gevallen, met name bij lokale afwijkingen, is operatie mogelijk. Soms kan dit volledige normalisering van het eiwitspectrum en van eventuele andere biochemische afwijkingen (onder meer hypocalciëmie) geven, soms alleen een geringere verbetering, waarbij evenwel de oedemen toch kunnen verdwijnen. Goede resultaten van operatieve therapie zijn vermeld bij hypertrofische gastritis,<sup>73 146</sup> syndroom van Menetrier,<sup>34 59</sup> maagpoliep,<sup>38 73</sup> polyposis ventriculi,<sup>50</sup> eosinofiel granuloom van de maag<sup>150</sup> en maagcarcinoom.<sup>147</sup> Eveneens als stricturen, die aanleiding hadden gegeven tot uitzetting van darmlissen, werden weggenomen.<sup>14</sup> Ook operatie van een coloncarcinoom<sup>161</sup> en M. Hirschsprung,<sup>14 48</sup> gaf een verdwijnen van de versterkte serumeiwituitscheiding. Gelokaliseerde granulomateuze processen in de darm kunnen somtijds met goed gevolg worden verwijderd.<sup>68</sup> Hetzelfde geldt, als lymfangiectasieën tot een klein gebied beperkt gebleven zijn.<sup>68 85</sup> Een goede verbetering werd vermeld van omsteking van een lymfatico-duodenale fistel, hoewel, getuige de licht verhoogd gebleven PVP-uitscheiding, de operatie niet optimaal verricht was.<sup>61</sup> Het aanleggen van een portocavale shunt gaf bij 5 van de 8 patiënten met levercirrose een daling van de J<sup>131</sup>-albumine excretie te zien, bij 1 patiënt bleef deze ongeveer gelijk, bij 2 werd een niet verklaarde stijging gezien.<sup>71</sup> Pericarditis constrictiva met versterkte serumeiwituitscheiding leent zich eveneens goed voor operatieve behandeling,<sup>193</sup> evenals het bestaan van een atriumseptum-defect.<sup>32</sup> Tenslotte is éénmaal een goede verbetering gezien, zowel klinisch als biochemisch en histologisch, van het aanleggen van een lymfaticoveneuze anastomose (op de vena saphena) bij een patiënt met lymfangiectasieën.<sup>116</sup>

Indien operatieve behandeling niet in aanmerking komt, is diëtistische en medicamenteuze therapie aangewezen. Van zoutloos dieet mag, behalve wanneer er een decompensatio cordis bestaat, niet te veel succes worden verwacht. In combinatie met diuretica wordt soms een goede verbetering gezien, ook als een darmaandoening in het spel is.<sup>73</sup> Weliswaar is dit dan een zuiver symptomatische behandeling. Bij een hartlijden dient tevens een digitalispreparaat gegeven te worden. Eén onzer patiënten reageerde daarop met een normalisering van de PVP-uitscheiding (§ 4).

Bij allergieën kan weglaten van het allergeen uit het dieet een zeer goede reactie geven, zoals bij overgevoeligheid voor melkeiwitten.<sup>103 194</sup> Zodra opnieuw melk aan het dieet werd toegevoegd ontstonden weer darmklachten, en steeg de serumeiwituitscheiding. Een glutenvrij dieet is aangewezen bij het spruwsyndroom;<sup>34 73 101 162</sup> zelfs als dit gecombineerd is met een a-gammaglobulinemie kan dit heilzaam zijn.<sup>181</sup>

De behandeling van patiënten met lymfangiectasieën met een vetvrij dieet is in een aantal gevallen een grote vooruitgang gebleken. Slesinger e.a. (1953)<sup>149</sup> zagen dit bij enige patiënten met een steatorroe als

gevolg van maligne aandoeningen van het lymfatisch systeem. Studies bij patiënten met lymfangiectasieën met behulp van gemerkt serum-albumine, vóór en na vetarm dieet, gaven een goede verbetering van het albumine-metabolisme te zien.<sup>87</sup> Gunstige resultaten zijn sindsdien door meerdere schrijvers vermeld.<sup>69 70 78 79 117 156</sup> De verklaring hiervoor lijkt te zijn, dat het lymfe-apparaat dan minder wordt belast. Immers, vetzuren met lange ketens worden na resorptie afgevoerd via de lymfewegen. Tijdens resorptie van deze vetten stijgen lymfedruk en lymfestoorm.<sup>87</sup> Vetzuren met kortere ketens (medium-chain-triglycerides) daarentegen worden niet via de lymfewegen afgevoerd, maar direct in de bloedbaan opgenomen. Het leek dan ook mogelijk, het dieet hiermede te suppleren, hetgeen meermalen met gunstig gevolg is gedaan.<sup>63 69 79 156</sup>

Het effect van een eiwitrijk dieet is soms goed,<sup>73</sup> echter ook vaak teleurstellend. Vindt immers de eiwituitscheiding in het proximale deel van het maagdarmkanaal plaats, dan zullen toch reeds voldoende aminozuren voor resorptie worden aangeboden. Meer resultaat zal een zodanig dieet hebben, als de serumeiwitten in de distale darm worden uitgescheiden. Evenzo hebben plasma- en albumine-infusen slechts beperkte waarde.<sup>73</sup> De afbraak is snel, zodat grote hoeveelheden nodig zijn, hetgeen weer risico oplevert voor de patiënt. Wel kan hiermede een tijdelijke verbetering worden bereikt, hetgeen van belang is in kritieke situaties, als voorbereiding voor operatie, enzovoort.

Eénmaal is een gunstig effect gezien van gebitssanering bij een diffuse duodeno-jejuno-ileitis, waaruit geconcludeerd werd, dat hier mogelijk een infectieus-allergische genese in het spel was.<sup>198</sup> Bij verhoogde vaatpermeabiliteit is vitamine E te proberen,<sup>79</sup> terwijl ook toediening van groeihormoon incidenteel een verbetering zou kunnen geven.<sup>58 98</sup> Bij mucoviscidosis zijn pancreasfermenten aangewezen.<sup>112</sup> Bij infecties kan anti-infectieuze behandeling worden toegepast, zoals onder anderen bij salmonellose met gunstig gevolg is gedaan.<sup>73 150</sup> Chlorambucil heeft bij diffuus lymfosarcoom van de darm de oedemen doen verdwijnen.<sup>187</sup> De gevolgen van a-gammaglobulinemie kunnen verbeteren met injecties van gammaglobuline.<sup>72</sup> Voorts is bij vele aandoeningen na toediening van steroïden een goed resultaat gezien, zoals bij diffuse ileo-colitis,<sup>150</sup> verhoogde serumeiwituitscheiding op allergische basis,<sup>183</sup> enteritis regionalis,<sup>89</sup> colitis ulcerosa,<sup>38</sup> lymfangiectasieën,<sup>60</sup> a-gammaglobulinemie met ileo-colitis,<sup>181</sup> seneciosis,<sup>196</sup> en, in combinatie met antibiotica, bij M. Whipple.<sup>95</sup>

Tenslotte dienen ook andere symptomen, die vaak gelijktijdig met de versterkte eiwituitscheiding bestaan, behandeld te worden. Zoals het geven van ijzerpreparaten bij ferriprive anemie, vitamine D en calcium bij hypocalciëmie, enzovoort.

#### § 4. *Onderzoek naar een mogelijk verhoogde serumeiwituitscheiding bij een aantal patiënten*

##### 1. **Materiaal en methode**

Bij het onderzoek werd gebruik gemaakt van J<sup>131</sup>-PVP, verkregen van

The Radiochemical Centre, Amersham, Engeland, met een gemiddeld moleculairgewicht van plusminus 40.000. De oplossing wordt steriel, isotoon en pyrogeenvrij, met pH 5.5-6.5, afgeleverd in een flesje, waarin een terylene sachet, die een ionenwisselaar bevat, welke vrij  $J^{131}$  opneemt. De vloeistof zou minder dan 1 % vrij  $J^{131}$  bevatten. Dit werd met behulp van dialyse-experimenten door ons bevestigd. De specifieke activiteit bedroeg 10-50 milli Curie per gram PVP, radio-actieve concentratie 0.1-0.5 milli Curie per ml. De oplossing werd steeds bewaard bij 0-4° C.

Direct vóór gebruik wordt de  $J^{131}$ -PVP met fysiologisch zout gebracht op een activiteit van 15-25 micro Curie per ml. De te onderzoeken patiënt krijgt 1 ml. intraveneus toegediend, waarna de faeces gedurende 4 dagen worden verzameld. In de testperiode krijgt de patiënt geen laxantia. Van een aantal personen werden ook de faeces van de vijfde 24-uurs-periode verzameld, alsmede gedurende enkele dagen de urine. Teneinde opname van  $J^{131}$  in de schildklier te voorkomen, krijgt de patiënt voor de duur van het onderzoek, te beginnen de avond vóór injectie 3 maal daags 10 dr. Solutio Lugoli Fortior. Een aantal patiënten werd onderzocht met behulp van scanning, waarbij bleek, dat er een duidelijke ophoping van activiteit ontstond in de lever, in veel mindere mate in de milt, niet in de schildklier. Aldus uitgevoerd, is de blokkade dus voldoende.

De excreta worden gemeten in een Tobor scintillatie detector (Nuclear Chicago) en vergeleken met een standaardoplossing.\* Zij worden daarbij geteld tussen 2 scintillatie-detectors. Het voordeel daarvan is, dat de afstand preparaat—teller (het zogenaamd geometrie-effect) geen invloed heeft op de telling, omdat de som van de tellingen van beide detectors gelijk blijft. De faeces behoeven dus ook niet gehomogeniseerd, en tot een bepaald volume aangevuld te worden. De uitscheiding wordt opgegeven als percentage van de toegediende dosis. Voor zover de faeces betreft, wordt steeds vermeld de excretie in de totale hoeveelheid faeces, die gedurende 4 etmalen na injectie werd verzameld, tenzij anders vermeld.

Bij elke nieuwe charge van het preparaat werd steeds een aantal controlepersonen mede in het onderzoek betrokken. Hiertoe werden observatiepatiënten uitgezocht, die geen darmafwijking, decompensatio cordis of andere ziekte hadden, die gepaard kan gaan met een versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding. Patiënten en controles hadden alle een negatieve benzidinereactie in de faeces. Het onderzoek werd niet systematisch uitgevoerd bij alle patiënten, die met één bepaald ziektebeeld waren opgenomen, met uitzondering van een groep patiënten met een nefrotisch syndroom (zie hoofdstuk 3).

---

\* De metingen werden verricht door mejuffrouw A. van Zanten van de Isotopenafdeling van het Academisch Ziekenhuis (hoofd Dr. M. G. Woltering).



142 patiënten kregen  $J^{131}$ -PVP intraveneus toegediend. Driemaal werden geringe bijwerkingen gezien: tweemaal oppressiegevoel in de borst met lichte pijn in de rug (geen E.C.G.-veranderingen), één patiënte kreeg een sterke flushing van het gelaat met algemeen warmtegevoel. Daar de indruk bestond, dat de injectie misschien wat te snel was geschied, werd de  $J^{131}$ -PVP in het vervolg langzaam, in 3 à 4 minuten gegeven, waarna geen nevenreacties meer werden gezien. Twee controlepatiënten kregen  $J^{131}$ -PVP per os.

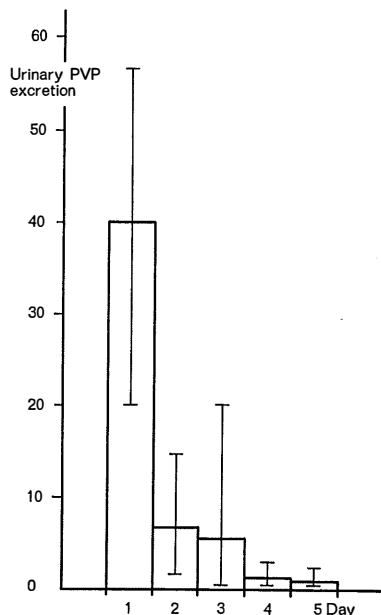


Fig. 2-6. Renal  $^{131}$ I-PVP excretion (expressed as a percentage of the injected dose) in 30 normal subjects during 5 days after intravenous injection. Columns indicate mean values, bars indicate extreme values.

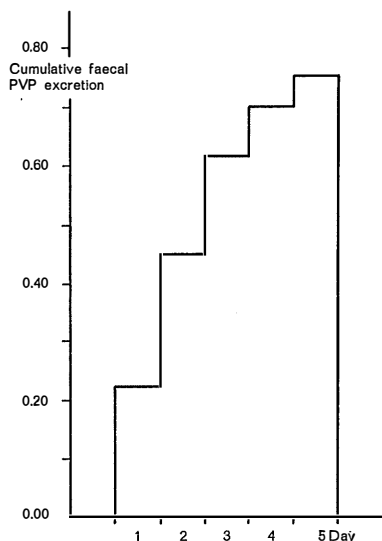


Fig. 2-7. Cumulative faecal  $^{131}$ I-PVP excretion (expressed as a percentage of the injected dose) in 74 patients and normal controls. The excretion in the fifth 24-hours portion is very small.

## 2. Resultaten

Bij 30 controlepatiënten werd gedurende 5 dagen na intraveneuze  $J^{131}$ -PVP-toediening de uitscheiding in de urine gemeten. In figuur 2-6 \* worden de dagelijkse gemiddelde uitscheiding en de uiterste waarden weergegeven. De gemiddelde uitscheiding in de eerste 24 uur (40 %) en die in de eerste 3 dagen (meer dan 50 %) komen overeen met de gegevens uit de literatuur (hoofdstuk 1).

\* De figuren in dit proefschrift werden vervaardigd door de heer S. Pasma.

Bij 2 patiënten werd de uitscheiding in de urine gedurende 4 dagen na orale  $J^{131}$ -PVP-toediening nagegaan (tabel 2-1). Het testmateriaal was afkomstig van 2 verschillende charges. Van beide bleek maar een kleine hoeveelheid te worden geresorbeerd, zoals uit de literatuur bekend is (hoofdstuk 1).

Voorts werd nagegaan, of het zinvol is, om in plaats van gedurende 4 dagen de faeces van 5 dagen te verzamelen, zoals door sommige onderzoekers wordt gedaan. Van 74 patiënten (niet alleen controles) werden daartoe ook van de vijfde dag de faeces gemeten. Figuur 2-7 geeft de cumulatieve uitscheiding weer. Daaruit blijkt, dat de activiteit van de vijfde 24-uurs-faeces maar voor een gering deel bijdraagt in de totale activiteit van 5 dagen (nog geen 7 %). Het leek daarom verantwoord, gedurende 4 dagen te verzamelen.

De uitscheiding in de faeces bij 52 controlepatiënten bedroeg gemiddeld 0.37 % (uiterste waarden 0.03 % en 1.19 %, SD 0.27 %). Gezien deze waarden kan een uitscheiding boven de 1.4 % verhoogd genoemd worden. Dit werd 21 maal waargenomen. In tabel 2-2 wordt hiervan een overzicht gegeven, tevens van het totale aantal patiënten met dezelfde

Patient number	day 1	day 2	day 3	day 4	total 4 days
1	2.01	0.64	0.51	0.10	3.26
2	2.53	1.11	0.45	0.02	4.11

table 2-1 Urinary excretion of two different badges of PVP after oral administration, expressed as a percentage of the given amount.

Diagnosis	Investigated	Abnormal	Faecal $^{131}I$ -PVP excretion (4 days)
proteinuria	30	6	1.61, 1.74, 2.62, 1.68, 1.50, 1.83
congestive heart failure	5	2	3.90, 6.0*
amyloidosis	6	1	4.16
hepatic cirrhosis	6	1	1.42
regional enteritis	6	3	2.29, 1.68, 6.34
intest. lymphangiectasia	5	5	7.73, 1.51, 1.90, 1.48, 19.4**
allergic diarrhoea	1	1	1.70
irradiation enteropathy	1	1	8.80
gastritis aphthosa, gastric ulcers	1	1	5.8**

\* investigated with  $^{51}Cr$ -albumin

\*\* investigated with  $^{51}CrCl_3$

table 2-2 Clinical diagnosis, number of patients investigated and number of patients with abnormal excretion of PVP. The amount of PVP in the stools is expressed as a percentage of the injected dose.

diagnose, bij wie een onderzoek naar mogelijk versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding werd verricht.

### 3. Korte bespreking van de patiënten

Een aantal klinische gegevens van de patiënten met verhoogde faecesactiviteit werd samengevat in tabel 2-3.

#### Proteinurie

Deze patiënten worden in hoofdstuk 3 besproken.

#### Gedecompenseerd hartlijden

Patiënte L. O.-H. (1), H.M. 19705, werd sinds enige jaren wegens decompensatio cordis met boezemfibrilleren ten gevolge van myodegeneratio cordis behandeld met acetyldigitoxine, saluretica, zoutarm dieet en antistolling, aanvaankelijk met goed resultaat. Bij poliklinisch bezoek na enige jaren bleken de oedemen echter weer opgetreden te zijn. Er bleek toen een verlaagd serumeiwitgehalte (totaal serum-albumine 2.18 g/100 ml.) met relatief licht verhoogd alfa-2-en bèta-globuline. Leverfunctie en resorptie bleken normaal, de aminozuurscheiding in de urine was licht verhoogd (316 mg. per 24 uur, 4.5 mg. per kg. per 24 uur). Geen lymfopenie of eosinofilie. Röntgenologisch onderzoek van het maagdarmkanaal en lymfografie leverden geen afwijkende bevindingen op. De jejunumbiopsie (T218411) toonde oedemateus veranderde vlokken met opvallend gestuwde vaatjes (fig. 2-8). Op enkele plaatsen bleken ook de lymfevaten verwijld. Na optimale behandeling van de decompensatie en eiwitrijk zoutarm dieet verdwenen de oedemen grotendeels, een restant kon worden verklaard uit de sterke varicose. Het gewicht daalde met 5 kg., de excretie van  $J^{31}$ -PVP in de faeces daalde van 3.90 tot 0.99 %, de amino-acidurie tot 104 mg. per 24 uur, het serum-albumine steeg tot 3.57 g%.

Patiënt R. Z. (2), H.M. 11860, was aanvankelijk bij de kinderarts onder behandeling wegens dextrocardie, monoventrikel en cyanose. Het onderzoek met  $Cr^{51}$ -albumine op 18-jarige leeftijd wees op versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding, reden waarom naast cardiotonica, diuretica en dieet ook albumine-infusen werden gegeven, waarop een goede diurese ontstond. In de volgende jaren ging de toestand evenwel langzaam achteruit. Bij obductie werden naast de monoventrikel en een valvulaire pulmonalisstenose, in de dunne darm opvallend wijde lymfevaten gevonden in villi en cryptenlaag, terwijl ook de mesenteriale lymfevaten gestuwd bleken.

#### Amyloidosis

Patiënte J. C.-v. d. W. (3), H.M. 60431, was reeds  $2\frac{1}{2}$  jaar elders opgenomen wegens long- en bottuberculose, en werd naar onze kliniek overgeplaatst wegens diarree. Bij onderzoek werden gevonden een steatorroe (vetresorptie-coëfficiënt 33%), een gestoorde koolhydraatresorptie, een foliumzuur-tekort, hypoproteïnemie, een inactieve niertuberculose en een matige bijnier-insufficiëntie. De malabsorptie kon worden verklaard uit een uitgebreide, en waarschijnlijk aan de tuberculose secundaire amyloidose, aangetoond in maag- en darmbiopsieën. Maagvervolgfoto's en lymfangiografie toonden geen bijzonderheden. Bij uitsluiting van andere mogelijkheden leek de versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding daarom het gevolg te zijn van de amyloidose. Een behandeling werd ingesteld met koolhydraat- en vetarm, en eiwitrijk dieet, voorts symptomatische tegen de diarree gerichte behandeling, waarop het serumeiwitgehalte steeg tot 6.09 gram per 100 ml.

Patient number	Sex	Age	Diagnosis	Serum-protein (g/100 ml)	Serum-albumin (percentage of total protein)
1	F	62	congestive heart failure (myodegeneration)	4.48	48.8
2	M	18	congestive heart failure, pulm. stenosis, monoventricular	3.53	54.7
3	F	61	tuberculosis, amyloidosis	4.00	46.3
4	M	40	hepatic cirrhosis, prolif. membr. glom. nefr.	4.90	25.5
5	F	45	regional enteritis	6.15	4.4
6	M	25	regional enteritis	5.36	56.6
7	M	18	regional enteritis and colitis granulomatosa	6.20	62
8	F	14	idiop. intest. lymphangiect.	3.57	39
9	M	64	lymphangiectasia due to pancreatic carcinoma	5.15	61.5
10	M	58	idiop. intest. lymphangiect.	3.11	53.4
11	M	41	idiop. intest. lymphangiect. with intermittant subileus	6.57	68.7
12	F	22	idiop. intest. lymphangiect.	5.40	50.8
13	F	49	allergic diarrhoea	6.25	70
14	F	54	X-irradiation enteropathy	7.42	50.3
15	M	48	gastritis aphthosa, gastric ulcers	7.45	60.5

table 2-3 Some clinical data and results of a number of laboratory investigations of the patients described in chapter 2 § 4.

alfa <sub>1</sub>	alfa <sub>2</sub>	Serum-globulin (percentage of total protein)		beta	gamma	Serum-calcium (mg/100 ml.)	Serum-phosphate (mg/100 ml.)	Serum-cholesterol (mg/100 ml.)	Serum-lipids (mg/100 ml.)	Fat absorption (%) or Faecal-fat excretion (g/day)	Faecal excretion (4 days) of <sup>51</sup> I-PVP (percentage of injected amount)
7.2	14.4	17.8	11.8	8.8	3.3	128	525	96 %	3.90		
7.3	13.5	15.1	9.5	8.9	4.4	80					6*
11.9	13.4	12.7	15.7			96		20 g	4.16		
5.0	6.7	11.7	51.1								1.42
6.4	14.6	11.6	23.3	9.0	4.9	198	700		2.29		
6.0	15.2	11.3	10.9			178	825		1.68		
5.0	8.7	8.3	16.0				715		6.34		
11.8	16.5	13.9	18.8	7.9	3.8	122	250	88 %	7.73		
5.8	7.8	8.5	16.4	8.7	3.8	154	725	62 %	1.51		
8.3	18.3	15.5	5.0	7.7	2.1	244		88 %	1.90		
4.0	7.2	8.3	11.9	9.5	4.3	140	650	8-15 g.	1.48		
8.0	14.6	13.7	12.9	8.9	4.8	200	960	2-6 g	19.4**		
3.3	6.3	10.0	10.4						1.70		
4.2	7.4	11.4	26.7					96 %	8.80		
6.7	6.9	9.4	16.5	9.8	2.7	218			5.8**		

\* Investigated with <sup>51</sup>Cr-albumin.

\*\* Investigated with <sup>51</sup>CrCl<sub>3</sub>

### Levercirrose

De  $J^{131}$ -PVP-test wees bij patiënt J. M. (4), H.M. 26056, op een licht verhoogde serumeiwituitscheiding. Deze patiënt had evenwel naast de levercirrose ook een nefrotisch syndroom als gevolg van een proliferatieve glomerulonefritis. Niet onwaarschijnlijk is deze laatste aandoening verantwoordelijk voor de geringe verhoging van de PVP-uitscheiding, kan daartoe althans hebben bijgedragen. In ieder geval geeft deze waarneming onzes inziens geen aanwijzing voor het bestaan van een versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding bij levercirrose.

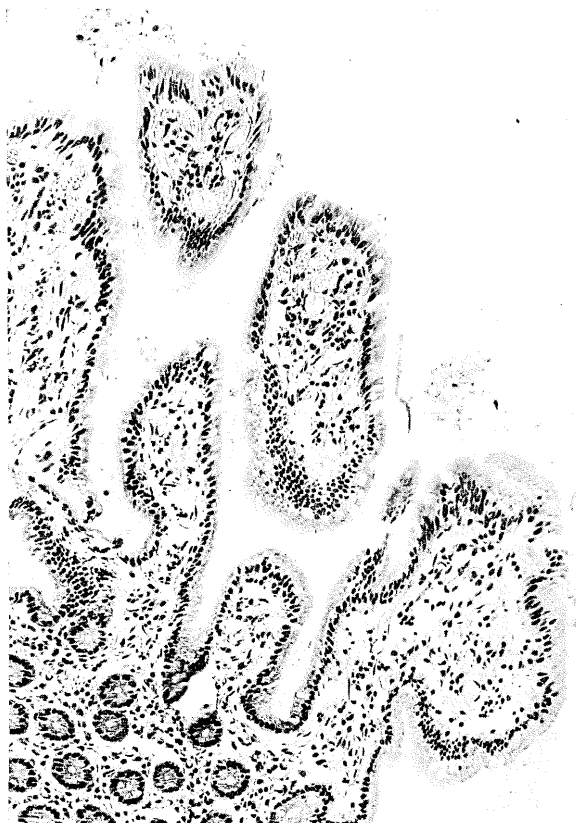


Fig. 2-8. Patient number 1. Oedematous villi with dilated capillaries in a patient with congestive heart failure.

### Enteritis regionalis

Bij röntgenonderzoek noch bij histologisch onderzoek van de jejunumbiopsie onderscheidden de patiënten met een verhoogde  $J^{131}$ -PVP-excretie (5, 6, 7) zich van de onderzochte patiënten met een normale excretie. Wel was het serumeiwitgehalte van de laatsten hoger dan 6.7 gram per 100 ml. Eén der patiënten met

een versterkte eiwituitscheiding in het maagdarmkanaal had een uitbreiding van het proces in het colon: colitis granulomatosa. Uit dit betrekkelijk kleine aantal waarnemingen blijkt in ieder geval dat bij een verlaagd serumeiwitgehalte bij patiënten met enteritis regionalis een versterkte serumeiwituitscheiding in het maagdarmkanaal moet worden overwogen.

### Intestinale lymfangiectasieën

Patiënte G. R. (8), H.M. 57535, had een half jaar vóór de observatie een periode van gewrichtsklachten. Er werd toen een verhoogde BSE gevonden. Kort vóór opname begon het meisje te vermageren (van 60 tot 52 kg.) en bestonden de verdere klachten uit geringe eetlust, soms braken, koorts, en dikker worden van benen en buik. Behoudens een hypoproteïnemie, een licht gestoorde vitamine B<sub>12</sub>-resorptie, laag serumcalcium, hypocholesterolemie en hypolipemie werden bij biochemisch onderzoek geen afwijkingen gevonden, met name geen lymfopenie of eosinofilie. Het ceruloplasminegehalte bedroeg 9.5 mg. per 100 ml. serum (normaal gemiddeld 26.3 mg. per 100 ml. serum). Er was veel oedeem, ascites, en ook bij röntgenonderzoek bleken er in de dunne darm afwijkingen als gevolg van oedeem (fig. 2-2). Lymfangiografie gaf normale bevindingen. Bij proeflaparotomie maakte het ileum een wat geïrriteerde indruk, er waren geen afwijkingen aan lymfklieren of macroscopische lymfangiectasieën. Een Meckel's divertikel werd verwijderd. Microscopisch onderzoek van de ileumbiopsie (P.A. nummer 228393) toonde oedemateuze vlokken met sterk uitgezette lymfesinusoiden in de vlokken, in iets mindere mate ook in de cryptenlaag. Er waren geen aanwijzingen voor het bestaan van een ileitis regionalis, M. Whipple of maligniteit. De voorlopige diagnose moest gesteld worden op „idiopathische hypoproteïnemie met lymfangiectasieën”. Glutenvrij-eiwitrijk dieet gaf subjectieve en objectieve (stijging serumeiwit-, cholesterol, lipoid- en calciumgehalte, en gewicht, daling amino-acidurie) verbetering, er bleef evenwel een hypoproteïnemie bestaan met een spoor oedeem. De secretine-test was in de periode, dat patiënte in slechte conditie was, duidelijk gestoord, maar bij ontslag weer genormaliseerd.

De hypoproteïnemie van patiënt H. v. D. (9), H.M. 56454, werd gedeeltelijk verklaard uit een gestoorde resorptie (glucose belasting curve vlak; xylosetest, vitamine A-belastingproef en Schillingtest abnormaal; steatorroe). De geleidelijke daling van het serumeiwitgehalte in de laatste levensweken moest anderzijds ook worden toegeschreven aan een verhoogde uitscheiding in de darm. Bij obductie bleek het pancreascarcinoom onder anderen gemetastaseerd naar mesenterium, para-aortale lymfklieren en lymfevatjes in de darmwand met als gevolg een ernstige afvloedbelemmering van de darmlymfe.

Patiënt D. V. (10), H.M. 8488, werd onderzocht wegens perioden van diarree en oedeem. Er bleek onder meer een licht gestoorde resorptie, een sterke hypogammaglobulinemie, en een eosinofilie ( $100 \times 11/\text{mm}^3$ ). Het ceruloplasminegehalte bedroeg 9.4 mg/100 ml. serum. Bij laparoscopie werden uitgezette lymfevaten op de serosa gezien, terwijl ook in de jejunumbiopsie (P.A. nummer 141094) de typische afwijkingen werden gevonden (fig. 2-3). Mogelijk was de oorzaak van het ziektebeeld een hoge afvloedbelemmering, aangezien ook microscopisch onderzoek van een supraclaviculaire lymfklier (P.A. nummer 162308) sterk verwijde lymferuimten liet zien. Ondanks behandeling met dieet, prednison en albumine-infusen ging de toestand achteruit. Verder onderzoek werd onmogelijk doordat hemiparese en afasie ontstonden door trombose van de arteria carotis interna en takken van de arteria cerebri media. Obductie kon niet worden verricht.

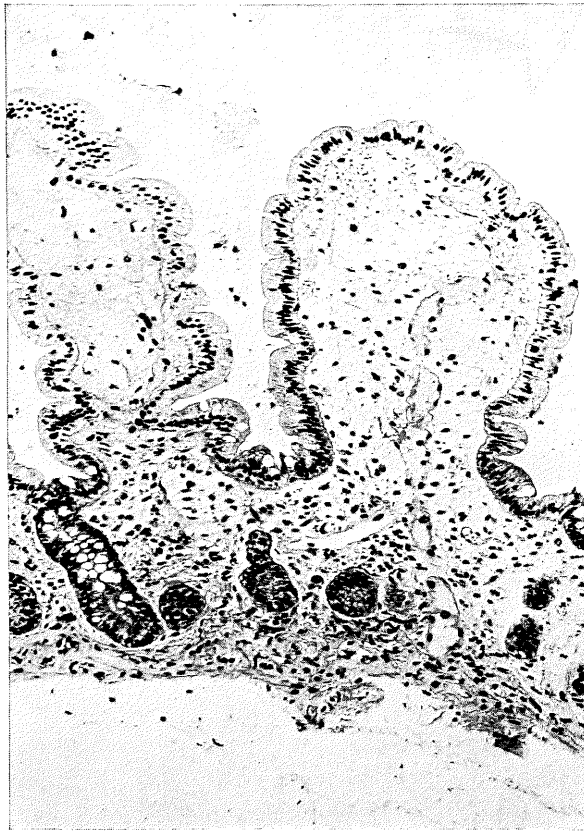


Fig. 2-9 a

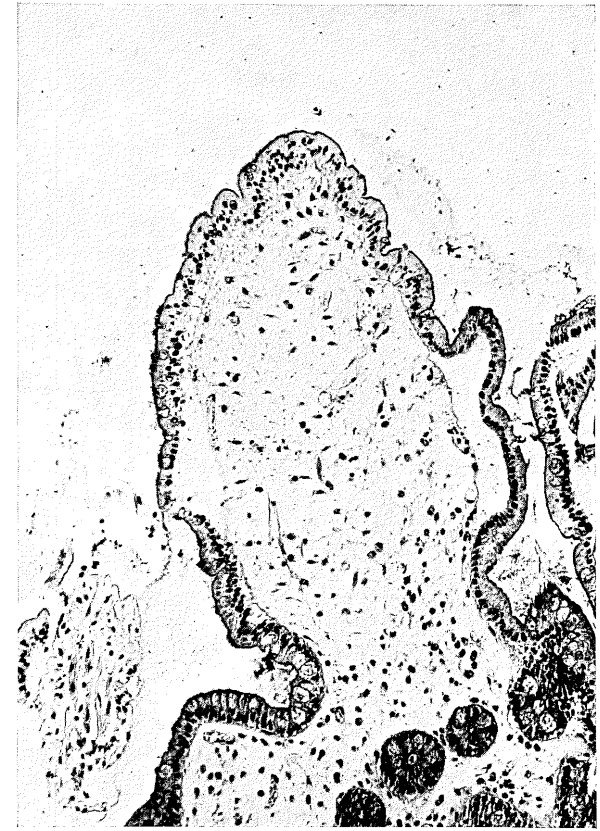


Fig. 2-9 b

Fig. 2-9. Patient number 14. Diagnosis: radiation-induced enteropathy. Oedematous villi with glassy aspect on examination with the dissecting microscope.

a: Dilated central artery.

b: Spaces lined with endothelial cells just under the epithelial layer: distended lymphspaces.



Patiënt A. B. (11), H.M. 53549, illustreert, dat bij lymfangiectasieën op de darm-serosa (fig. 2-1) er niet noodzakelijkerwijs ook uitgezette lymfewegen in de vlokken behoeven te zijn. Deze man werd opgenomen wegens recidiverende subileus, waarvoor bij uitgebreid onderzoek geen verklaring kon worden gevonden, ook niet bij proeflaparotomie. Het mesenterium was melkwit van aspect in het gebied, waar zich ook de uitgezette lymfewegen bevonden; microscopie van het betreffende dunne-darmgebied (P.A. nummer 230702) toonde een chronisch ontstekingsinfiltraat in slijmvlies en spierwand, vooral van lymfocyten en plasmacellen, waardoor de darmatonie wel, de oorzaak ervan echter niet kon worden verklaard.

Patiënte A. v. d. V. (12), H.M. 67401, had sinds enige jaren wisselend oedeem aan de benen. Als oorzaak hiervoor werd een hypoproteïnemie vastgesteld. De voedingsanamnese was normaal, resorptie-onderzoek leverde geen abnormale bevindingen op. Aantal leukocyten ongeveer 6000 per mm<sup>3</sup>, waarvan 18 procent lymfocyten. Eosinofielen 20 tot 32 maal 11. Immuunglobulinegehaltes normaal. Geen proteinurie. Wel werd een histamine-refractaire achylia gastrica gevonden. Maagfoto's: grove plooien, doch geen reuzenplooien als bij de M. Menetrier. Jejuniumbiopsie (P.A. nummer 253419): oedeem van de lamina propria, typische „ballooning" van vele villustoppen. Enkele syncychiae. Uitgebreid verder onderzoek leverde geen bijzonderheden op. De diagnose werd daarom voorlopig gesteld op idiopathische intestinale lymfangiectasieën.

#### **Allergische diarree**

Bij uitsluiting van andere mogelijke oorzaken werd de diarree van patiënte J. K.-M. (13), H.M. 8955, beschouwd als allergisch. Naast de waarneming, dat sommige voedingsmiddelen de diarree deden ontstaan, waren er ook andere uitingen van allergie, onder andere allergische dermatose, en penicilline-overgevoeligheid.

#### **Bestralingsenteropathie**

Patiënte J. C. T. (14), H.M. 19127, werd in 1957 geopereerd wegens een granulosa-cel-tumor van het ovarium, waarna zij bestraald werd volgens de „moving-strip-methode". Deze gaf later aanleiding tot blaasbloedingen, uitgebreide ulceraties op het sacrum, en recidiverende subileus en diarree. Resorptie-onderzoek leverde een gestoorde xylosetest en Schillingtest op. De jejuniumbiopsie liet gezwollen vlokken zien met oedemateus-glazig aspect. Bij microscopisch onderzoek (P.A. nummer 154437) bleken de vlokken breed, oedemateus, met enkele uitgezette vaatjes en enkele verwijde lymferuimten (fig. 2-9). Een gewijzigde Nobel-operatie had aanvankelijk gunstig effect, later recideerden de klachten.

#### **Afteuse gastritis, ulcera ventriculi**

Patiënt D. K. (15), H.M. 66784, werd verwezen wegens anemie. Hij klaagde over pijn in epigastrio. Bij lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Laboratoriumonderzoek leverde geen bijzonderheden op. De benzidinereactie in de faeces was negatief. Normale zuurwaarden. Bij röntgenonderzoek werd aan de maag een grof slijmvliespatroon vastgesteld. Praepylorisch ulcus. Gastroscopie: multiële ulcera, gastritis aphthosa. Maagbiopsie (P.A. nummer 252760): onregelmatig oppervlak en superficiële gastritis. Röntgenologisch onderzoek van de verdere tractus digestivus gaf normale bevindingen. Het normale totaal-eiwitgehalte bij verhoogde Cr<sup>51</sup>Cl<sub>3</sub>-uitscheiding past bij een versterkte serum-eiwituitscheiding in het proximale deel van het maagdarmkanaal, waarvoor de maagafwijkingen verantwoordelijk gesteld kunnen worden.

## LITERATUUR

- 1 Abbes, M. — La visualisation des anastomoses lymphaticoveineuses par la lymphographie. *Presse méd.* 74:1379 (1966).
- 2 Ahlinder, S., Birke, G., Liljedahl, S. O., Plantin, L. O. — Protein losses studied with double isotope technique. In: *Physiology and pathophysiology of plasma-protein metabolism*. Ed. H. Koblet e.a. Hans Huber publishers, Bern-Stuttgart 1965 p. 53.
- 3 Albert-Recht, F., Doig, A. — Protein-losing enteroneuropathy associated with angioneurotic oedema. In: *Protides of the biological fluids*. Ed. H. Peeters. Elsevier Publishing Company. Amsterdam 1964, p. 209.
- 4 Avery Jones, F., Gummer, J. W. P. — *Clinical gastroenterology*. Backwell Scientific publications. Charles C. Thomas, Springfield III. Oxford 1960, p. 363.
- 5 Bank, S., Trey, C., Gans, I., Marks, I. N., Groll, A. — Histoplasmosis of the small bowel with giant intestinal villi and secondary protein-losing-enteropathy. *Amer. J. Med.* 39:492 (1965).
- 6 Barandun, S., Aebersold, R., Bianchi, R., Kluthe, G., v. Muralt, G., Poretti, G., Riva, G. — Proteindiarrhoe. *Schweiz. med. Wschr.* 90:1458 (1960).
- 7 Barandun, S., Nusslé, D., Witchi, H. P., Buser, F. — Untersuchungen über den Durchtritt von Plasmaproteinen in das Darmlumen bei gesunden Kindern. *Schweiz. med. Wschr.* 92:316 en 353 (1962).
- 8 Barandun, S., Witchi, H. P. — Etude de la pathogénèse de l'hypoprotéinémie chez la souris irradiée. In: *Plasma proteins and gastrointestinal tract in health and disease*. Ed. M. Schwartz and P. Vesin. Munksgaard, Copenhagen, 1962 p. 188.
- 9 Bárta, K., Tichý, J. — Zur Frage der Hypoproteinämie bei Magenpolypen. *Gastroenterologia, Basel* 96:12 (1961).
- 10 Benedik, T. G., Zawadzki, Z. A. — Ankylosing spondylitis with ulcerative colitis and amyloidosis. Report of a case and review of the literature. *Amer. J. Med.* 3:431 (1966).
- 11 Bennhold, H., Ott, H. — Proteinverlust in den Verdauungstrakt. *Med. Klin.* 57:814 (1962).
- 12 Berg, G., Heinkel, K., Preisser, F., Henning, N. — Histologischer Magenschleimhautbefund und Serumalbumingehalt. *Klin. Wschr.* 39:193 (1961).
- 13 Bernier, J. J., Tutin, M., Martin, E., Orhan, R., Lambling, A. — Etude métabolique d'un cas de maladie de Whipple. *Bull. Soc. med. Hôp., Paris*, 76:425 (1960).
- 14 Bettex, M., Nusslé, D., Eckmann, L. — Aspects chirurgicaux des entéropathies avec déperdition de protéines. *Gastroenterologia, Basel* 98:76 (1962).
- 15 Bierring, F., Jarnum, S., Schwartz, M. — Electron-microscopic studies of mucosal epithelium in protein-losing gastroenteropathy. In: *Physiology and pathophysiology of plasma-protein metabolism*. Ed. H. Koblet e.a. Hans Huber publishers, Bern-Stuttgart 1965 p. 201.
- 16 Birke, G. — Factors regulating the plasma protein level in normal and pathological conditions. In: *Protides of the Biological Fluids*. Ed. H. Peeters. Elsevier Publishing Company, Amsterdam 1966. p. 253.
- 17 Birke, G., Liljedahl, S. O., Plantin, L. O., Weterfors, J. — Acute radiation injury: pathophysiological aspects of the massive leakage of albumin into the gastrointestinal tract. *Nature, Lond.* 194:1243 (1962).
- 18 Bookstein, J. J., French, A. B., Pollard, H. M. — Protein-losing gastroenteropathy: concepts derived from lymphangiography. *Amer. J. digest. Dis.* 10:573 (1965).

- 19 Booth, C. C., Brain, M. C., Jeejeebhoy, K. N. — Hypoproteinaemia after partial gastrectomy. *Proc. roy. Soc. Med.* 57:582 (1964).
- 20 Brain, M. C., Anstall, H. B., Jeejeebhoy, K. N. — Postgastrectomy hypoproteinemia. *Amer. J. Med.* 39:674 (1965).
- 21 Bromfield, A. R., Dykes, P. W. — Radiation Induced Protein Leakage into the small Intestine. *Nature, Lond.*, 491:633 (1964).
- 22 Brunetti, P., Puxeddu, A., Palumbo, R., Nenci, G., Parma, A., Migliorini, E. — Protein-losing enteropathy. Report of case and isotope studies. *Gastroenterologia, Basel* 103:281 (1965).
- 23 Careddu, P., Cevini, G., Chiumello, G., Vigorelli, L. — L'enteropatia essudativa nella malattia celiaca: effetti della dieta priva di glutini. *Minerva pediat.* 15:38 (1963).
- 24 Case-records. *New. Engl. J. Med.* 275:608 (1966).
- 25 Cattan, R., Vésin, P. — A propos des entéropathies exudatives de l'adulte. *Arch. Mal. Appar. digest.* 50:1205 (1961).
- 26 Chokas, W. V., Connor, D. H., Innes, R. C. — Giant hypertrophy of the gastric mucosa, hypoproteinemia and edema (Menetrier's disease). *Amer. J. Med.* 27:125 (1959).
- 27 Chused, E. L., Hirsch, R. L., Colcher, H. — Spectrum of hypertrophic gastropathy. *Arch. intern. Med.* 114:621 (1964).
- 28 Citrin, Y., Sterling, K., Halsted, J. A. — The mechanism of hypoproteinaemia associated with giant hypertrophy of the gastric mucosa. *New Engl. J. Med.* 257:906 (1957).
- 29 Cohen, H., Metz, J., Hart, D. — Protein-losing gastroenteropathy in kwashiorkor. *Lancet* 1:52 (1962).
- 30 Cottom, D. G., London, D. R., Wilson, B. D. R. — Neonatal edema due to exudative enteropathy. *Lancet* 2:1009 (1961).
- 31 Davidson, J. D., Flynn, E. P., Kirkpatrick, J. B. — Protein-losing-enteropathy and intestinal bleeding. The role of lymphatico-venous-connections. *Ann. intern. Med.* 64:628 (1966).
- 32 Davidson, J. D., Waldmann, T. A., Goodman, D. S., Gordon, R. S. — Protein-losing gastroenteropathy in congestive heart-failure. *Lancet* 1:899 (1961).
- 33 Dawson, A. M. — Protein-losing enteropathy. In: *Recent advances in gastroenterology*. Ed. J. Badenoch and B. N. Brooke. J. & A. Churchill Ltd. London 1965, p. 126
- 34 Dawson, A. M., Williams, R., Williams, H. S. — Faecal PVP excretion in hypoalbuminaemia and gastrointestinal disease. *Brit. med. J.* 2:667 (1961).
- 35 Debray, Ch., Paolaggi, J. A., Mugnier, B. — Etude laparoscopique des lymphatiques de l'intestin grêle. *Sem. Hôp., Paris* 43:1909 (1967).
- 36 Desprez-Curely, J. P., Bismuth, V., Bourdon, R. — Hypoprotéinémie „idiopathique” et stéatorrhée. Démonstration lymphographique d'une fistule lympho-intestinale. *Ann. Radiol.* 8:1 (1965).
- 37 Diamant, N. E., Valberg, L. S. — Plasma Protein Loss associated with carcinoma of the colon. *Amer. J. digest. Dis.* 10:877 (1963).
- 38 Dich, J., Paaby, H., Schwartz, M. — Protein-secreting tumour of stomach; severe hypoproteinaemia cured by removal of gastric polyp. *Brit. med. J.* 2:686 (1961).
- 39 Dobbins, W. O. — Electron microscopic study of the intestinal mucosa in intestinal lymphangiectasia. *Gastroenterology* 51:1004 (1966).
- 40 Dölle, W., Martini, G. A., Petersen, F. — Idiopathische familiäre Kardiomegalie mit intermittierendem Eiweissverlust in den Magen-Darm-Kanal. *Dtsch. med. Wschr.* 87:1333 (1962).

- 41 Doering, P. — Zur Frage des enteralen Eiweissverlustes bei portaler Hypertonie. In: Radioisotope in der Gastroenterologie. Ed. G. Hoffmann. F. K. Schattauer-Verlag. Stuttgart (1967) p. 217.
- 42 Dumont, A. E., Clauss, R. H., Reed, G. E., Tice, D. A. — Lymph drainage in patients with congestive heart failure. *New Engl. J. Med.* 269:949 (1963).
- 43 Dumont, A. E., Mulholland, J. H. — Hepatic lymph in cirrhosis. In: *Progress in liver diseases*, p. 427. Ed. H. Popper and F. Schaffner. Grune & Stratton, New York & London, 1965.
- 44 El-Sayd, M., Essam Fikry, M. — A study of the role of proteinorrhoea (protein losing gastroenteropathy) in bilharzial hepatic fibrosis. *Gut* 5:68 (1964).
- 45 Engström, N., Ljungvist, A., Persson, B., Wetterfors, J. — Tuberculous sclerosis with a localized angiomatous malformation in the ileum and excessive albumin loss into the lower intestinal tract. *Pediatrics* 30:681 (1962).
- 46 Etheridge, C. L. — Protein-losing Enteropathy. *Med. Clin. N. Amer.* 48:75 (1964).
- 47 Fadell, E. J., Dame, R. W., Wolford, J. L. — Chronic hypoalbuminemia and edema associated with intestinal lymphangiectasia. *JAMA* 194:917 (1965).
- 48 Feinberg, S. B., Krivit, W., Ulstrom, R. A. — Characteristic roentgenfindings of colon in exudative enteropathy secondary to Hirschsprung's disease. *Radiology* 80:212 (1963).
- 49 Fine, J. — The intestinal circulation in shock. *Gastroenterology* 52:457 (1967).
- 50 Fischer, R. — Polyposis ventriculi und Bluteiweiss. *Dtsch. med. Wschr.* 84:2254 (1959).
- 51 Gips, C. H. — Academisch proefschrift, Groningen 1968.
- 52 Glass, G. B. J. — In: *Current Gastroenterology*. Ed. G. McHardy. Hoeber & Harper. New York. 1962 p. 90.
- 53 Glass, G. B. J., Ishimori, A. — Passage of serum albumin into the stomach. Its detection by paper electrophoresis of gastric juice in protein-losing gastropathies and gastric cancer. *Amer. J. digest. Dis.* 6:103 (1961).
- 54 Glenert, J., Jarnum, S., Rimer, S. — Experimental plasma protein loss into the digestive tract in dogs. *Acta chirurg. Scand.* 121:242 (1961).
- 55 Gordon, R. S. — Protein-losing enteropathy in the sprue syndrome (letter to the editor). *Lancet* 1:55 (1961).
- 56 Gordon, R. S., Bartter, F. C., Waldmann, T. A. — Idiopathic hypoalbuminaemias, clinical staff conference at the national Institutes of Health. *Ann. intern. Med.* 51:553 (1959).
- 57 Greenberger, N. J., Isselbacher, K. J. — Malabsorption following radiation injury to the gastro-intestinal tract. *Amer. J. Med.* 36:450 (1964).
- 58 Gross, P. A. M., Embree, L. J., Bally, P., Shipp, J. C. Thorn, G. W. — Hypo-albuminemia (with anasarca) due to hypercatabolism, serum protein exudation into the gastrointestinal tract, increased capillary permeability and hypoanabolism. *Amer. J. Med.* 29:386 (1960).
- 59 Hansson, R., Lundh, G. — Giant hypertrophic gastritis with excessive leakage of albumin. In: *Protides of the Biological Fluids*. Ed. H. Peeters. Elsevier Publishing Company. Amsterdam 1964, p. 229.
- 60 Hargrove, M. D., Mathews, W. R., McIntyre, P. A. — Intestinal lymphangiectasia with response to corticosteroids. *Arch. intern. Med.* 119:206 (1967).
- 61 Hegglin, R., Uehlinger, E. — Enterale Eiweissverlustsyndrom. *Schweiz. med. Wschr.* 94:675 (1964).
- 62 Hermans, P. E., Huizenga, K. A., Hoffman, H. N. — Dysgammaglobulinemia associated with nodular lymphoid hyperplasia of the small intestine. *Amer. J. Med.* 40:78 (1966).

- 63 Herskovic, T., Winawer, S. J., Goldsmith, R., Klein, R., Zamcheck, N. — Intestinal lymphangiectasia. I Albumin half-life in the normal and lymphedematous extremity. II Effect of dietary fats. *Gastroenterology* 50:849 (1966).
- 64 Hitzelberger, A. L., Glass, G. B. J. — Effects of corticosteroids in human beings on the secretion of large molecular substances of gastric juice. *J. lab. clin. Med.* 59:575 (1962).
- 65 Höfer, R., Schatz, H., Thumb, N. — Verwendung von  $^{51}\text{Cr}$ -Humanalbumin zum Nachweis eines enteralen Eiweissverlustes. In: *Radioisotopen in der Gastroenterologie*. Ed. G. Hoffmann. F. K. Schattauer-Verlag. Stuttgart 1967, p. 43.
- 66 Hoffbrand, B. I. — Protein-losing enteropathy with remission during pregnancy. *Proc. roy. Soc. Med.* 59:566 (1966).
- 67 Hollenberg, M. — Whipple's disease. *Amer. J. Med.* 32:448 (1962).
- 68 Holman, H., Nickel, W. F. jr., Sleisenger, M. H. — Hypoproteinaemia antedating intestinal lesion, and possibly due to excessive serum protein loss into the intestine. *Amer. J. Med.* 27:963 (1959).
- 69 Holt, P. R. — Dietary treatment of protein loss in intestinal lymphangiectasia. The effect of eliminating dietary long chain triglycerides on albumin metabolism in this condition. *Pediatrics* 34:629 (1964).
- 70 Horst, J. L. van der, Hölscher, J. F. M. — Chyleuze ascites met hypoproteïnemie bij een pasgeborene. *Ned. T. Geneesk.* 109:127 (1965).
- 71 Iber, F. L. — Protein loss into the gastrointestinal tract in cirrhosis of the liver. *Amer. J. clin. Nutr.* 19:219 (1966).
- 72 Janeway, C. A., Rosen, F. S. — The gamma globulins IV. Therapeutic uses of gamma globulins. *New Engl. J. Med.* 275:826 (1966).
- 73 Jarnum, S. — Protein losing gastroenteropathy. Blackwell scient. publ. Oxford 1963.
- 74 Jarnum, S. — Gastrointestinal haemorrhage and protein loss in primary amyloidosis. *Gut* 6:14 (1965).
- 75 Jarnum, S. — The  $^{131}\text{I}$ -polyvinylpyrrolidone ( $^{131}\text{I}$ -PVP) test in gastrointestinal protein loss. *Scand. J. clin. Invest.* 13:447 (1961).
- 76 Jarnum, S. — Fecal  $^{131}\text{I}$ -output after intravenous injection of  $^{131}\text{I}$ -labelled human serum albumin in normo- and hypoproteinemic subjects. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 13:462 (1961).
- 77 Jarnum, S., Andersen, S. B., Dich, J., Hein, M. F., Henriksen, F. W. Schmidt, H. — Pancreatic catabolism of albumin and gammaglobulin. *Clin. Sci.* 31:223 (1966).
- 78 Jarnum, S., Jensen, H. — The effect of dietary fat restriction in intestinal lymphangiectasis. In: *Physiology and pathophysiology of plasma-protein metabolism*. Ed. Koblet e.a. Hans Huber publishers, Bern- Stuttgart 1965 p. 210.
- 79 Jarnum, S., Jensen, H. — Low fat diet and protein-losing enteropathy. *T. Gastro-ent.* 9:164 (1966).
- 80 Jarnum, S., Jensen, H. — Diffuse gastrointestinal polyposis with ectodermal changes. *Gastroenterology* 50:107 (1966).
- 81 Jarnum, S., Schwartz, M. — Hypoalbuminaemia in gastric carcinoma. *Gastroenterology* 38:769 (1960).
- 82 Jarnum, S., Schwartz, M. — Diagnosis of gastrointestinal protein loss by means of  $^{131}\text{I}$  labelled albumin. In: *Plasma proteins and gastrointestinal tract in health and disease*. Ed. M. Schwartz and P. Vesin. Munksgaard, Copenhagen. 1962. p. 54.
- 83 Jarnum, S., Zachariae, H. — Mastocytosis (urticaria pigmentosa) of skin, stomach, and gut with malabsorption. *Gut* 8:64 (1967).

- 84 Jeejeebhoy, K. N. — The use of an ion-exchange resin to measure gastrointestinal albumin catabolism (a new method). In: Plasma proteins and gastrointestinal tract in health and disease. Ed. M. Schwartz and P. Vesin. Munksgaard, Copenhagen. 1962 p. 59.
- 85 Jeejeebhoy, K. N. — Cause of hypoalbuminaemia in patients with gastrointestinal and cardiac disease. *Lancet* 1:343 (1962).
- 86 Jeejeebhoy, K. N. — Endogenous protein loss into bowel as a cause of hypoalbuminaemia. In: The role of the gastrointestinal tract in protein metabolism. Ed. H. N. Munro. Blackwell scient. publ. Oxford 1964, p. 357.
- 87 Jeffries, G. H., Chapman, A., Sleisenger, M. H. — Low fat diet in intestinal lymphangiectasia and its effect on albumin metabolism. *New Engl. J. Med.* 270:761 (1964).
- 88 Jeffries, G. H., Holman, H. R., Sleisenger, M. H. — Plasma proteins and the gastrointestinal tract. *New Engl. J. Med.* 266:652 (1962).
- 89 Jeffries, G. H., Sleisenger, M. H. — Abnormal enteric loss of protein in gastrointestinal disease. In: Plasma proteins and gastrointestinal tract in health and disease. Ed. M. Schwartz and P. Vesin. Munksgaard, Copenhagen. 1962 p. 108.
- 90 Jeffries, H., Sleisenger, M. H. — Abnormal enteric loss of plasma protein in gastrointestinal disease. *Surg. Clin. N. Amer.* 42:1125 (1962).
- 91 Jones, J. H. — Protein losing enteropathy. The value of urinary nitrogen estimations in diagnosis. *Lancet* 1:892 (1962).
- 92 Jones, N. F., Creamer, B., Gimlette, T. M. D. — Hypoproteinaemia in anaphylactoid purpura. *Brit. med. J.* 2:1166 (1966).
- 93 Katzka, I., Glick, J., Seckler, J. — Concentration of gastric-juice proteins in a patient with Menetrier's disease. *Amer. J. digest. Dis.* 12:98 (1967).
- 94 Lamotte, M., Mathey, J., Segresta, J. M., Logean, Y. — Lymphangiectasies pulmonaires diffuses acquises. *Sem. Hôp., Paris* 41:2364 (1965).
- 95 Laster, L., Waldmann, T. A., Fenster, L. F., Singleton, J. W. — Albumin metabolism in patients with Whipple's disease. *J. clin. Invest.* 45:637 (1966).
- 96 Leading article. Lymphatics and nails. *Brit. med. J.* 2:1217 (1966).
- 97 Liljedahl, S. O., Blomstedt, B., Wetterfors, J., Birke, G. — Albumin catabolism in thyreotoxicosis. In: Plasma proteins and gastrointestinal tract in health and disease. Ed. M. Schwartz and P. Vesin. Munksgaard, Copenhagen. 1962 p. 147.
- 98 Liljedahl, S. O., Gemzell, C., Plantin, L. O., Birke, G. — Effect of human growth hormone in albumin catabolism in patients with severe burns. In: Plasma proteins and gastrointestinal tract in health and disease. Ed. M. Schwartz and P. Vesin. Munksgaard, Copenhagen. 1962 p. 141.
- 99 Liljedahl, S. O., Wetterfors, J. — Hypoalbuminemia in ileus and peritonitis. In: Plasma proteins and gastrointestinal tract in health and disease. Ed. M. Schwartz and P. Vesin. Munksgaard, Copenhagen. 1962 p. 143.
- 100 Linazasoro, J. M. — Enteropathie exsudative dans la pericardite constrictive. In: Plasma proteins and gastrointestinal tract in health and disease. Ed. M. Schwartz and P. Vesin. Munksgaard, Copenhagen. 1962 p. 164.
- 101 London, D. R., Bamforth, J., Creamer, B. — Steatorrhea presenting with gastrointestinal protein loss. *Lancet* 2:18 (1961).
- 102 Maimon, S. N., Bartlett, J. P., Humphreys, E. M., Palmer, W. L. — Giant hypertrophic gastritis. *Gastroenterology* 8:397 (1947).
- 103 Märki, H. H., Wuhrmann, F. — Proteinverlustsyndrom. *Schweiz. med. Wschr.* 91:1521 (1961).

- 104 Marshak, R. H., Wolf, B. S., Cohen, N., Janowitz, H. D. — Protein-losing disorders of the gastrointestinal tract: Roentgen features. *Radiology* 77:893 (1961).
- 105 Marshall, W. H. jr., Neyazaki, T., Abrams, H. L. — Abnormal protein loss after thoracic-duct ligation in dogs. *New Engl. J. Med.* 273:1092 (1965).
- 106 Martini, G. A. — Protein losing enteropathy. Voordracht 9th international congress of internal medicine. Amsterdam 7-10 september 1966.
- 107 Martini, G. A. — Menetrier-syndrom. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 149 (1961).
- 108 Martini, G. A., Dölle, W., Petersen, F., Treske, U., Strohmeyer, G. I. — Die exsudative Gastroenteropathie, ein polyätiologisches Syndrom. *Internist* 6:197 (1963).
- 109 Martini, G. A., Strohmeyer, G., Bünger, P. — Exsudative Enteropathie. *Dtsch. med. Wschr.* 85:586 (1960).
- 110 McDonagh, Th. J., Guefa, B., Pyun, K., Arias, I. M. — Hypoproteinemia, chylous ascites, steatorrhea, and protein losing enteropathy due to chronic inflammatory obstruction of major lymphvessels. *Gastroenterology* 48:642 (1965).
- 111 Menetrier, P. — Des polyadénomes gastriques et de leurs rapports avec le cancer de l'estomac. *Arch. Physiol.* 20:32 (1888).
- 112 Mertz, D. P., Kluthe, R., Sarre, H. — Schwere Erwachsenenmukoviszidosis mit Proteindiarrhoe. *Med. Klin.* 57:1859 (1962).
- 113 Milhaud, G., Vesin, P. — Entéropathie avec perte de protéines et métabolisme du calcium. In: *Protides of the biological fluids*. Ed. H. Peeters. Elsevier Publishers Company. Amsterdam 1964 p. 239.
- 114 Milhaud, G., Vesin, P., Bourichon, J., Roberti, A., Viquié, R. Etude du métabolisme de la serumalbumine et du calcium chez la gastrectomisé. *Sem. Hôp., Paris* 28:1207 (1965).
- 115 Miller, A. J., Pick, R., Katz, L. N. — Ventricular endomyocardial pathology produced by chronic cardiac lymphatic obstruction in the dog. *Circulat. Res.* 8:941 (1960).
- 116 Mistilis, S. P., Skyring, A. P. — Intestinal lymphangiectasia. *Amer. J. Med.* 40:634 (1966).
- 117 Mistilis, S. P., Skyring, A. P., Stephen, D. D. — Intestinal lymphangiectasia. Mechanism of enteric loss of plasma-protein and fat. *Lancet* 1:77 (1965).
- 118 Mistilis, S. P., Wiot, J. F., Nedelman, S. H. — Giant Duodenal Ulcer. *Ann. intern. Med.* 59:155 (1963).
- 119 Muehrke, R. C. — The fingernails in chronic hypoalbuminemia. *Brit. Med. J.* 1:1327 (1965).
- 120 Nicolaescu, T., Parteni, L., Stoiculescu, P., Bittman, E. — Enteropatia exsudativa secundara. *Stud. Cercet. Fiziol.* 10:351 (1965).
- 121 Nugent, F. W., Ross, J. R., Hurxthal, L. M. — Intestinal Lymphangiectasia. *Gastroenterology* 47:536 (1964).
- 122 Nusslé, D. — Laboratoriumsbe funde bei enteralem Eiweissverlust. *Dtsch. med. Wschr.* 92:75 (1967).
- 123 Nusslé, D., Barandun, S., Witschi, H. P., Käser, H., Bettex, M., Girardet, P. — Déperdition intestinale de protéines plasmatiques chez l'enfant. *Helv. paediat. Acta suppl.* X vol. 16:1 (1961).
- 124 Nusslé, D., Käser, H., Barandun, S. — Aminoacidemie et aminoacidurie dans le syndrome de pertes digestives de protéines plasmatiques. In: *Plasma proteins and gastrointestinal tract in health and disease*. Ed. M. Schwartz and P. Vesin. Munksgaard, Copenhagen. 1962 p. 97.
- 125 Oeff, K., Lerche, D. — Hyperkatabolische Hypoproteinämie bei Panzerhertz und ihre Ausheilung nach Operation. *Klin. Wschr.* 39:100 (1961).

- 126 Olarte, J. A., Fernandez, F. J., Sachetto, J. R., Vilarino, J., Rubio, H. H. — Fecal excretion of  $I^{131}$  labelled human serum albumin (RIHSA) in liver cirrhosis. *Gastroenterologia*, Basel 102:159 (1964).
- 127 Papageorgiou, A., Schwartzkopff, W., Oeff, K. — Untersuchungen zur Pathogenese der Hypoproteinämie bei der exsudativen Enteropathie. *Klin. Wschr.* 39:181 (1961).
- 128 Parkins, R. A. — Protein-losing enteropathy in the sprue syndrome. *Lancet* 2:1366 (1960).
- 129 Patterson, M., Ong, H., Drake, A. — Protein-losing enteropathy. Report of two new cases. *Amer. J. med. Sci.* 251:563 (1966).
- 130 Plantin, H. O., Liljedahl, S. O., Wetterfors, J., Birke, G. — Hypoproteinaemia in ulcerative colitis. In: *Plasma proteins and gastrointestinal tract in health and disease*. Ed. M. Schwartz and P. Vesin. Munksgaard, Copenhagen. 1962 p. 136.
- 131 Plauth, W. H. jr., Waldmann, T. A., Wochner, R. D., Braunwald, N. S., Braunwald, E. — Proteinlosing enteropathy secondary to constrictive pericarditis in childhood. *Pediatrics* 34:636 (1964).
- 132 Poley, J. R., Hitzig, W. H. — Congenital Lymphedema and chyloperitoneum. In: *Physiology and pathophysiology of plasma-protein metabolism*. Ed. H. Koblet e.a. Hans Huber publishers, Bern-Stuttgart 1965 p. 186.
- 133 Pomerantz, M., Waldmann, T. A. — Systemic lymphatic abnormalities associated with gastrointestinal protein loss secondary to intestinal lymphangiectasia. *Gastroenterology* 45:703 (1963).
- 134 Posborg Petersen, V., Hastrup, J. — Protein-losing enteropathy in constrictive pericarditis. *Acta med. scand.* 173:401 (1963).
- 135 Prévôt, H., Heisig, N., Papageorgiou, A. — Enteraler Eiweissverlust bei Paramyloidose. *Klin. Wschr.* 43:440 (1965).
- 136 Reese, D. F., Hodgson, J. R., Dockerty, M. B. — Giant hypertrophy of the gastric mucosa (Menetrier's disease): a correlation of the roentgenographic, pathologic and clinical findings. *Amer. J. Roentgenol.* 88:619 (1964).
- 137 Reinhardt, M., Kühn, R. A. — Larvierter Eiweissmangel nach Magenresektion. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 211:163 (1965).
- 138 Riva, G. — Protein verlierende Gastroenteropathien. *Helv. med. Acta* 29:365 (1962).
- 139 Riva, G., Barandun, S., Koblet, H., Nusslé, D., Witschi, H. P. — Protein verlierende Gastroenteropathien: Klinik und Pathophysiologie. In: *Protides of the biological fluids*. Ed. H. Peeters. Elsevier Publishing Company. Amsterdam 1964 p. 168.
- 140 Rosen, F. S., Janeway, C. A. — The gamma globulins. III The antibody deficiency syndromes. *New Engl. J. Med.* 275:709 (1966).
- 141 Rosenkranz, A., Wolf, H. G. — Intestinales Eiweissverlustsyndrom bei Kardiopathie mit constriction Pattern. *Wiener klin. Wschr.* 76:393 (1964).
- 142 Rotem, Y., Czerniak, I. — Gastrointestinal protein leakage in celiac disease. *Amer. J. Dis. Child* 107:58 (1964).
- 143 Royer, M. P. — Les entéropathies exsudatives d'origine alimentaire chez l'enfant. *Arch. Mal. Appar. digest.* 50:1204 (1961).
- 144 Rubini, M. E., Sheehy, T. W., Meroney, W. H., Louro, J. — Exudative enteropathy. II Observations in tropical sprue. *J. lab. clin. Med.* 58:902 (1961).
- 145 Schultze, H. E., Heremans, J. F. — Molecular biology of human plasma proteins. Vol. I Elsevier publishing Company. Amsterdam 1966.
- 146 Schwartz, M., Jarum, S. — Gastro-intestinal protein loss in idiopathic (hypercatabolic) hypoproteinaemia. *Lancet* 1:327 (1959).



- 147 Schwartz, M., Jarnum, S. — Protein-losing gastroenteropathy. Hypoproteinaemia due to gastrointestinal protein loss of varying aetiology, diagnosed by means of <sup>131</sup>I-albumin. *Danish med. Bull.* 8:1 (1961).
- 148 Schwartz, M. J. — Steatorrhoe and hypoalbuminemia in cirrhosis with ascites. *Amer. J. digest. Dis.* 9:128 (1964).
- 149 Sleisenger, M. H., Almy, T. P., Barr, D. P. — The sprue syndrome secondary to lymphoma of the small bowel. *Amer. J. Med.* 15:666 (1953).
- 150 Sleisenger, M. H., Jeffries, G. H. — Treatment of protein-losing-gastroenteropathy. In: *Physiology and pathophysiology of plasma-protein metabolism*. Ed. H. Koblet e.a., Hans Huber publishers, Bern-Stuttgart 1965 p. 218.
- 151 Soergel, K. H., Ingelfinger, F. J. — Proteins in serum and rectal mucus of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 40:37 (1961).
- 152 Stacy, G. S., Loop, J. W. — Unusual small bowel diseases. *Amer. J. Roentgenol.* 92:1072 (1964).
- 153 Stefanelli, N., Wewalka, F., Zängl, A., Fischer, M., Frischau, H. — Intestinal protein loss in lymphangiectasia. *Dtsch. med. Wschr.* 90:874 (1965).
- 154 Steinfeld, J. L., Davidson, J. D., Gordon jr., R. S. — A mechanism for hypoalbuminemia in patients with ulcerative colitis and regional enteritis. *J. clin. Invest.* 36:931 (1957).
- 155 Stiehm, E. R., Fudenberg, H. H. — Clinical and immunologic features of dysgammaglobulinemia type I. *Amer. J. Med.* 40:805 (1966).
- 156 Stoelinga, G. B. A., Munster, P. J. J. van, Slooff, P. J. — Chylous effusions into the intestine in a patient with protein-losing gastroenteropathy. *Pediatrics* 31:1011 (1963).
- 157 Strohmeyer, G., Petersen, F., Martini, G. A. — Die Diagnostik der exsudativen Enteropathie mit radioaktiven PVP. In: *Radioisotope in der Gastroenterologie*. Ed. G. Hoffmann. F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967. p. 241.
- 158 Strober, W., Wochner, R. D., Carbone, P. P., Waldmann, T. A. — Intestinal lymphangiectasia: a protein-losing enteropathy with hypogammaglobulinemia, lymphocytopenia and impaired homograft rejection. *J. clin. Invest.* 46:1643 (1966).
- 159 Strohmeyer, G., Havemann, K., Petersen, F., Hoppe, H. H. — Antikörpelmangelsyndrom mit exsudativer Enteropathie und irregulären erythrocytären Antikörpern. *Schweiz. med. Wschr.* 96:590 (1966).
- 160 Sullivan, M. F. — Intestinal vascular permeability changes induced by radiation or nitrogen mustard. *Amer. J. Physiol.* 201:951 (1961).
- 161 Sum, P. T., Hoffman, M. M., Webster, D. R. — Protein-losing gastroenteropathy in patients with gastro-intestinal cancer. *Canad. J. Surg.* 7:1 (1964).
- 162 Taranger, J. H., Nicolino, J., Delmont, J. — Notre expérience du test de Gordon au polyvinyl-pyrrolidone marqué à l'iode 131. *J. Radiol.* 43:108 (1962).
- 163 Thije, O. J. ten — Intestinale insufficiëntie door lymphevaatobstructie. *Ned. T. Geneesk.* 106:1061 (1962).
- 164 Tongeren, J. H. M. van — Eiwitverlies via de darmwand. *Acad. Proefschrift*, Nijmegen 1967.
- 165 Trier, J. S., Browning, T. H. — Morphologic response of the mucosa of human small intestine to X-ray exposure. *J. clin. Invest.* 45:194 (1966).
- 166 Turner, P., Sowry, G. S. C., O'Donnell, P. M. — Hypoalbuminaemia due to protein loss from gastric carcinoma. *Gut* 4:155 (1963).
- 167 Ulstrom, R. A., Krivit, W. — Exudative enteropathy, hypoproteinemia, edema, and irondeficiency anemia. *Amer. J. Dis. Child* 100:509 (1960).
- 168 Vaish, S. K., Ignatius, M., Baker, S. J. — Albumin metabolism in tropical sprue. *Quart. J. Med. n.s.* 34, 133:15 (1965).

- 169 Valberg, L. S., Corbett, W. E. N., McCorritson, J. R., Parker, J. O. — Excessive loss of plasma proteins into the gastrointestinal tract associated with primary myocardial disease. *Amer. J. Med.* 39:668 (1965).
- 170 Valberg, L. S., McCorritson, J. R., Partington, M. W. — Bezoar: An unusual cause of protein-losing gastroenteropathy. *Canad. med. Ass. J.* 94:388 (1966).
- 171 Vesin, P. — De la diarrhée des carences en immuno-globulins aux entéropathies avec perte de protéines. *Sem. Hôp., Paris* 52:3014 (1965).
- 172 Vesin, P., Cattán, R. — Antibody deficiencies and intestinal disorders. In: *Plasma proteins and gastrointestinal tract in health and disease*. Ed. M. Schwartz and P. Vesin. Munksgaard, Copenhagen. 1962 p. 214.
- 173 Vesin, P., Milhaud, G., Cattán, R. — Deux aspects du syndrome de malabsorption intestinale. *Arch. Mal. Appar. digest.* 52:331 (1963).
- 174 Vesin, P., Milhaud, G., Cattán, R. — Gastroenteropathie avec perte de protéines: études cliniques et biologiques. In: *Protides of the biological fluids*. Ed. H. Peeters. Elsevier Publishing Company, Amsterdam 1964, p. 193.
- 175 Vesin, P., Milhaud, G., Roberti, A., Viguié, R. — Hypoalbuminemia and digestive protein loss following gastrectomy. In: *Physiology and pathophysiology of plasma-protein metabolism*. Ed. H. Koblet e.a., Hans Huber publishers Bern-Stuttgart 1965 p. 195.
- 176 Vesin, P., Roberti, A., Bismuth, V., Desprez-Curely, J. P., Desbuquois, G., Viguié, R. — Protein- and calcium-losing enteropathy with lymphatic fistula into the small intestine. In: *Physiology and pathophysiology of plasma-protein metabolism*. Ed. H. Koblet e.a., Hans Huber publishers Bern-Stuttgart 1965 p. 179.
- 177 Vesin, P., Troupel, S., Renault, H., Cattán, R. — Enterocolite de Crohn, étude de la déperdition intestinale de protéines par le PVP J<sup>191</sup>. In: *Plasma proteins and gastrointestinal tract in health and disease*. Ed. M. Schwartz and P. Vesin. Munksgaard, Copenhagen. 1962 p. 152.
- 178 Vink, C. L. J., Doorn, L. J., Gelderen, H. H. van — Exsudatieve enteropathie. *Ned. T. Geneesk.* 105:161 (1961).
- 179 Wagner, A., Plügge, H., Weicher, H. — Beitrag zur protein verlierenden Enteropathie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 210:22 (1965).
- 180 Waldmann, T. A. — Protein-losing-enteropathy. *Gastroenterology* 50:422 (1966).
- 181 Waldmann, T. A., Laster, L. — Abnormalities of albumin metabolism in patients with Hypogammaglobulinaemia. *J. clin. Invest.* 43:1025 (1964).
- 182 Waldmann, T. A., Steinfeld, J. L., Dutcher, T. F., Davidson, J. D., Gordon, R. S. — The role of the gastro-intestinal system in idiopathic hypoproteinemia. *Gastroenterology* 41:197 (1961).
- 183 Waldmann, T. A., Wochner, R. D., Laster, L., Gordon jr., R. S. — Allergic gastroenteropathy: a cause of protein loss. *New Engl. J. Med.* 276:761 (1967).
- 184 Weintraub, G., Gelb, A. M. — Exudative gastropathy due to giant hypertrophy of gastric mucosa. *Amer. J. digest. Dis. n.s.* 6:526 (1961).
- 185 Welch, C. S., Adam, M., Wakefield, E. G. — Metabolic studies on chronic ulcerative colitis. *J. clin. Invest.* 16:161 (1937).
- 186 Wenzl, H., Ganzoni, A., Siegenthaler, W., Rosenmund, H., Curtius, H., Spuhler, O., Kaiser, E. — Symptomatischer Eiwiessverlust bei enteraler lymphfistel. *Dtsch. med. Wschr.* 89:1247 (1964).

- 187 Werdergar, D., Adler, H., Watlington, C. — Enteric Protein Loss with Hypoproteinaemia in Diffuse Lymphosarcoma of the Bowel. *Ann. intern. Med.* 59:207 (1963).
- 188 Westengaard, E. — Om proteintab gennem ventriklen i den postoperative periode. *Nord. Med.* 65:86 (1961).
- 189 Wetterfors, J. — Investigations into the metabolism, distribution and transfer of albumin under normal and certain pathological conditions, with special reference to the gastro-intestinal tract. *Acta med. scand.* (1965) suppl. 430.
- 190 Wetterfors, J., Liljedahl, S. O., Plantin, L. O., Birke, G. — Catabolism and Distribution of albumin in Gastric Cancer. *Acta med. scand.* 172:163 (1962).
- 191 Wetterfors, J., Liljedahl, S. O., Plantin, L. O., Birke, G. — Hypo albuminaemia in ulcerative Colitis and certain Forms of Enteritis. *Acta med. scand.* 174: 529 (1963).
- 192 Wiernik, G. — Changes in the villous pattern of the human jejunum associated with radiation damage. *Gut* 7:149 (1966).
- 193 Wilkinson, P., Pinto, B., Senoir, J. R. — Reversible protein-losing enteropathy with intestinal lymphangiectasia secondary to chronic constrictive pericarditis. *New Engl. J. Med.* 273:1178 (1965).
- 194 Wilson, J. F., Heiner, D. C., Lahey, M. E. — Milk-induced gastrointestinal bleeding in infants with hypochromic anemia. *JAMA* 189:568 (1964).
- 195 Witschi, H. P., Barandun, S., Cottier, H. — Zur Pathogenese der post-irradiativen Hypoproteinämie. *Schweiz. med. Wschr.* 92:104 (1962).
- 196 Wolff, O. H. — Veno-occlusive disease (seneciosis) and protein-losing enteropathy. *Acta Paediat.* 50:210 (1961).
- 197 Wolff, H. P., Torbica, M., Knedel, M., Eisenburg, J., Jahrmärker, H., Ködding, R. — Isotopenstudien über den Eiweiss-, Elektrolyt-, und Wasserhaushalt bei einem Fall von hydropischer eiweissverlierender Enteropathie. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* (1961) 150.
- 198 Wolff, H. P., Torbica, M., Eisenburg, J., Ewe, K., Knedel, M., Jahrmärker, H., Ködding, R., — Eiweissmangelsyndrom bei exsudativer Enteropathie. *Klin. Wschr.* 40:400 (1962).
- 199 Young, W. F., Levin, B., Fowler, J. F., Miles, J. M. — Gastrointestinal protein loss in severe malabsorption complicated by idiopathic (hypercatabolic) hypoproteinaemia. *Lancet* 2:85 (1959).
- 200 Zuidema, G. D. — Surgical management of superior mesenteric arterial emboli. *Arch. Surg., Chicago* 82:267 (1961).

## GASTROINTESTINALE SERUMEIWITUITSCHIEDING BIJ PATIËNTEN MET EEN PROTEÏNURIE

### § 1. Literatuuroverzicht

De voornaamste oorzaak van de hypoproteïnemie bij patiënten met een nefrotisch syndroom is de proteïnurie. Bij sommige patiënten valt echter een discrepantie op tussen de ernst van de proteïnurie en de daling van het serumeiwitgehalte, die niet alleen te verklaren is uit een verdwijnen van eiwitten naar het toegenomen extravasculaire volume.<sup>12 13</sup> In de laatste jaren is erop gewezen, dat verhoogde uitscheiding van serumeiwitten in het maagdarmkanaal ook bij het nefrotisch syndroom een rol kan spelen.

Dit werd het eerst in 1958 door Freeman en Matthews<sup>8</sup> gesuggereerd. Zij zagen bij onderzoek met J<sup>131</sup>-albumine dat, in tegenstelling tot hetgeen bij controlepatiënten werd gevonden, bij een patiënt met een nefrotisch syndroom de „total body activity curve” niet parallel liep met de „intravascular activity curve”. Activiteitsverlies met de faeces achtten zij een van de mogelijke oorzaken.

De eerste publikatie waarin over een verhoogde uitscheiding van J<sup>131</sup>-PVP in de faeces bij nefrosepatiënten werd bericht, is van Barandun e.a. (1960).<sup>3</sup> Een uitvoeriger onderzoek, in dezelfde kliniek verricht, werd in 1963 door Kluthe e.a.<sup>14</sup> beschreven. Bij 6 onbehandelde nefrosepatiënten bleek de gemiddelde PVP-uitscheiding significant hoger dan bij een controlegroep. Eveneens was deze uitscheiding verhoogd bij 5 patiënten, die minder dan 2 maanden continu of intermitterend met corticosteroiden waren behandeld. De gemiddelde excretie bij 13 patiënten die deze behandeling meer dan 3 maanden gehad hadden, was normaal. Deze schrijvers vonden geen verband tussen de ernst van de proteïnurie en de hoogte van de PVP-uitscheiding. De hoogste activiteit in de faeces werd gemeten bij onbehandelde patiënten met een geringe proteïnurie, de laagste bij meer dan 3 maanden behandelde patiënten met soms nog sterke proteïnurie. Bij een aantal dezer patiënten werd ook een onderzoek verricht met J<sup>131</sup>-albumine, waarbij bleek, dat de activiteit in de faeces vele malen hoger was dan normaal (tot tienmaal verhoogd). Een histologische diagnose werd evenwel niet opgegeven. In vroegere publikaties werden als nefrosen met verhoogde PVP-uitscheiding genoemd de acute genuine lipoidnefrose en de amy-

loidnefrose<sup>13</sup>, voorts „minimal lesions” en interstitiële en proliferatieve glomerulonefritis.<sup>19</sup>

Bennhold en Ott (1962)<sup>6</sup> vonden een verhoogde J<sup>131</sup>-PVP-uitscheiding bij 3 patiënten met een chronische nefritis en nefrotisch syndroom (één had tevens een osteomyelitis!) en 1 patiënt met pyelonefritis en chronische uremie. Dat deze schrijvers een verband gevonden zouden hebben tussen cholesterolgehalte en PVP-excretie, zoals Kluthe en Riebow (1962)<sup>15</sup> vermelden, is niet juist. Over een zodanig verband wordt in het artikel niet gesproken. Weliswaar kan men een positieve correlatie vinden, maar het aantal patiënten is onzes inziens te klein, om hier conclusies aan te kunnen verbinden.

Jensen e.a. (1966)<sup>12</sup> onderzochten 13 patiënten met een nefrotisch syndroom. Hiervan hadden 11 een membraneus-proliferatieve glomerulonefritis en 2 een amyloidosis renis. Histologisch onderzoek van mid-dels biopsie verkregen dunne-darmweefsel van 11 patiënten leverde 8 maal een normaal beeld op, 2 maal amyloidose en 1 maal oedeem en dilatatie van het centrale lymfevat in sommige villi. Bij 3 patiënten waren vet- en stikstofgehalte van de faeces verhoogd. De oorzaak van de steatorroe was niet duidelijk. Slechts één van deze patiënten had een verhoogde Cr<sup>51</sup>-albumine-uitscheiding. Xyloseproef, serum-vitamine B<sub>12</sub> en foliumzuurgehalte waren normaal, 4 maal was het serumijzergehalte verlaagd. Dunne-darmfoto's toonden veelal maar minimale veranderingen als gevolg van oedeem. Van deze 11 patiënten met een membraneus-proliferatieve glomerulonefritis hadden 4 een licht verhoogde Cr<sup>51</sup>-albumine-uitscheiding in de faeces.

Verhoogde gastrointestinale serumeiwituitscheiding bij een patiënt met membraneus-proliferatieve glomerulonefritis is voorts beschreven door Mc Donagh e.a. (1965)<sup>16</sup>, en bij een patiënt met een chronische glomerulonefritis door Albert Recht (1963).<sup>1</sup> Deze moeten onzes inziens in dit verband evenwel buiten beschouwing worden gelaten, omdat de eerste tevens een afsluiting van de cysterna chyli bleek te hebben, de tweede een angioneurotisch oedeem.

Strohmeyer e.a. (1967)<sup>23</sup> vermeldde verhoogde uitscheiding van PVP in de faeces bij twee patiënten met een nefrotisch syndroom. Klinische en histologische gegevens werden evenwel niet vermeld.

De oorzaak van de bij sommige patiënten met nefrotisch syndroom gevonden versterkte eiwituitscheiding is niet duidelijk. Hierover bestaat binnen één groep onderzoekers zelfs verschil van mening. Enerzijds werd gedacht aan een verhoogde doorlaatbaarheid van de vaatwand: Barandun e.a. (1960)<sup>3</sup>; Kluthe (1961)<sup>13</sup>: „....neben den Glomerula auch andere Capillargebiete des Organismus in erhöhtem Masse für Serumeiweisse durchlässig sind”. Anderzijds „....ist man geneigt den zusätzlichen Enteralen Eiweissverlust nicht als Ausdruck der Grundkrankheit, sondern als eine Komplikation (evtl. als Folge eines Ödems der Darmwand) aufzufassen” (Kluthe e.a., 1963).<sup>14</sup> Deze mening zou gesteund worden door de bevindingen, dat bij de experimentele Masugi-nefritis-nefrose de verhoogde gastrointestinale serumeiwituitscheiding eerst na

enige tijd optreedt.<sup>15</sup> Ook Bennhold en Ott (1962)<sup>6</sup> menen, dat oedeem van de darmwand oorzaak is van de versterkte eiwituitscheiding, terwijl deze bij de patiënt met uremie het gevolg zou zijn van een langer verhoogd blijven van de J<sup>131</sup>-PVP-spiegel in het serum (door verminderde renale uitscheiding bij deze nierfunctiestoornis).

Uit dit literatuuroverzicht blijkt, dat slechts bij een klein aantal patiënten histologisch onderzoek van nierbiopten verricht werd, terwijl de groepen patiënten betrekkelijk klein waren, en/of heterogeen van samenstelling voor wat betreft de oorzaak van de proteïnurie. Er waren patiënten onder begrepen met uremie<sup>6</sup> en amyloidose.<sup>12 13</sup> Het is zeer wel mogelijk, dat bij uremie meer serumeiwitten in het maagdarmkanaal worden uitgescheiden als gevolg van een uremische enterocolitis, bij amyloidosis door afzetting van amyloid in de darm.

Gezien bovenstaande werd een onderzoek verricht bij een aantal patiënten met proteïnurie door een primair nierlijden zonder ernstige nierfunctiestoornis. Onder proteïnurie bij primair nierlijden wordt verstaan een glomerulaire proteïnurie, waarvoor geen andere bekende oorzaak als lupus erythematoses disseminatus, periarteritis nodosa, diabetes mellitus, amyloidose etcetera kon worden vastgesteld. Hierbij waren de volgende vraagstellingen:

1. Is er bij (sommige van) deze patiënten sprake van een verhoogde gastrointestinale serumeiwituitscheiding?
2. Indien deze vraag positief beantwoord moet worden, is het dan mogelijk iets te zeggen over het mechanisme van deze verhoogde excretie?
3. Is er bij de uitscheiding van macromoleculen in het maagdarmkanaal sprake van een voorkeursuitscheiding voor een bepaalde molecuulgrootte?

## § 2. Onderzoek

### 1. Materiaal en methode

Het onderzoek werd uitgevoerd bij 30 patiënten (14 vrouwen en 16 mannen) met een proteïnurie als gevolg van een primair nierlijden. De leeftijden varieerden van 7 tot 73 jaren.\* Alle patiënten waren tijdens een vorige opname uitvoerig onderzocht, daaronder begrepen een nierbiopsie, en werden sindsdien regelmatig poliklinisch gecontroleerd. Voor dit speciale onderzoek werden zij gedurende 1 week opgenomen.

24 controlepersonen werden tevens in dit onderzoek betrokken, met dezelfde leeftijds- en geslachtsverdeling als de patiëntengroep. Gedeeltelijk waren dit leden van de wetenschappelijke staf en co-assistenten

---

\* Door Dr. J. A. Troelstra werden wij in de gelegenheid gesteld, 2 kinderen mede in dit onderzoek te betrekken, opgenomen in de kinderkliniek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen (hoofd: Prof. Dr. J. H. P. Jonxis).

TABLE 3-1 Some clinical data and therapy at the time of study of 30 patients with proteinuria due to primary renal disease.

					Therapy			
Patient number	Age	Sex	Biopsy Diagnosis	B.P.	Sodium-poor diet	Protein-rich diet	Diuretics	Steroids
1	49	M	membr. glom. nephr.	140/ 90	+	+	—	—
2	57	M	focal local glom. nephr.	170/ 90	+	—	—	—
3	30	F	membr. glom. nephr.	185/105	+	+	+	—
4	28	F	membr. glom. nephr.	135/ 80	—	—	—	—
5	66	M	focal local glom. nephr.	170/ 90	+	+	+	—
6	7	F	minimal lesions	120/ 80	+	+	—	+
7	18	F	prolif. glom. nephr.	150/100	+	+	+	—
8	15	M	membr. glom. nephr.	180/100	+	+	+	—
9	39	M	membr. glom. nephr.	150/ 90	+	—	+	—
10	42	F	membr. prolif. glom. nephr.	140/ 90	—	+	—	—
11	25	F	membr. glom. nephr.	170/ 95	—	—	—	—
12	12	F	focal local glom. nephr.	145/ 80	+	—	—	+
13	15	F	prolif. glom. nephr.	150/105	+	+	—	—
14	34	F	membr. glom. nephr.	130/ 70	+	—	—	—
15	39	M	prolif. glom. nephr.	120/ 60	+	—	—	—
16	73	F	membr. glom. nephr.	185/ 85	+	—	—	—
17	19	F	membr. glom. nephr.	130/ 80	+	+	+	—
18	51	F	minimal lesions	140/ 80	+	+	+	+
19	67	M	membr. prolif. glom. nephr.	205/115	+	+	+	—
20	37	M	minimal lesions	160/105	+	+	+	+
21	49	M	membr. prolif. glom. nephr.	180/110	+	—	+	—
22	36	M	membr. glom. nephr.	145/ 80	+	+	—	—
23	52	M	focal local glom. nephr.	160/100	—	—	—	—
24	41	M	focal local glom. nephr.	155/105	—	—	—	—
25	45	M	membr. glom. nephr.	160/100	+	+	+	—
26	31	F	membr. glom. nephr.	160/ 90	—	—	—	—
27	39	M	membr. glom. nephr.	150/ 95	—	—	—	—
28	39	M	membr. glom. nephr.	165/100	+	—	—	—
29	32	M	membr. glom. nephr.	130/ 80	+	+	+	—
30	24	F	lobular glom. nephr.	130/ 90	+	+	—	—

van de interne kliniek, gedeeltelijk observatiepatiënten, van wie bekend was, dat zij geen nier- of maagdarmziekte hadden, of andere aandoeningen, die met versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding gepaard kunnen gaan.

Als parameter voor de in de tractus digestivus uitgescheiden hoeveelheden serumeiwit werd gebruik gemaakt van polyvinylpyrrolidon (PVP), als pyrogeenvrije, steriele en isotone oplossingen verkregen van „the Radiochemical Centre Amersham”, Engeland. Deze leverde 2 soorten PVP, waarvan de gemiddelde moleculairgewichten werden opgegeven als 40.000 respectievelijk 160.000, in het vervolg aangeduid als klein- respectievelijk groot-moleculaire PVP. De klein-moleculaire PVP was gemerkt met  $J^{125}$ , de groot-moleculaire met  $J^{131}$ . Voor verdere bijzonderheden betreffende de radio-actieve PVP zie hoofdstuk 2, § 4.

20 patiënten ( nrs. 1-20) en 15 controlepersonen kregen gelijktijdig 25 micro Curie  $J^{125}$ -PVP en 25 micro Curie  $J^{131}$ -PVP, die kort voor de injectie waren gemengd, intraveneus toegediend. 10 patiënten (nrs. 21-30) kregen alleen klein-moleculaire PVP (eveneens 25 micro Curie). Opname van vrije  $J^{131}$  en  $J^{125}$  door de schildklier werd voorkomen door blokkade met Solutio Lugoli Fortior (hoofdstuk 2, § 4).

De faeces werden gedurende 4 dagen na injectie verzameld, waarbij de verpleging er nauwlettend op toezag, dat er geen verontreiniging met urine plaatsvond. De faeces bevatten geen occult bloed (benzidine-reactie).

Ter bepaling van de halfwaarde-tijd in serum voor beide soorten PVP werden bloedmonsters afgenomen: 10-45-150 en 420 minuten na injectie, en verder dagelijks gedurende 4 dagen, bij 8 patiënten en 7 controlepersonen. Op semi-logaritmisch papier werden dan plasma-verdwijningscurven getekend, waarna de halfwaarde-tijden konden worden berekend, na extrapolatie tot tijdstip nul.

De radio-activiteit in faeces- en bloedmonsters werd gemeten in een Tobor-scintillatie-detector (Nuclear Chicago), vergeleken met een standaardoplossing, en steeds uitgedrukt als een percentage van de toegediende hoeveelheid.

De mate van proteïnurie, opgegeven als gram per 24 uur, werd bepaald met de biureet-methode.\* De in tabel 1-1 opgegeven waarden zijn het gemiddelde van 4 bepalingen, op opeenvolgende dagen verricht. De patiënten met een geringe proteïnurie hadden bij vorige observaties een grotere hoeveelheid eiwit in de urine, echter was het immunologisch bepaalde selectiviteitspatroon niet veranderd. De eiwitklaringen werden tijdens de opname tweemaal bepaald volgens de methode, door Vermeer (1966)<sup>24</sup> beschreven.\*\* Het uitscheidingspatroon werd selectief genoemd, als de IgG-klaring minder dan 20%

---

\* De laboratoriumbepalingen werden verricht in het Klinisch-Chemisch Laboratorium (hoofd Dr. J. J. M. Vegter) van de Kliniek voor Inwendige Specialismen.

\*\* De eiwitklaringen werden bepaald door Drs. L. Arisz.



van de transferrine-klaring bedroeg, en alfa-2-macroglobuline noch alfa-1-lipoproteïne aantoonbaar waren in ongeconcentreerde urine.

De totale amino-N-uitscheiding in de urine werd bepaald met de Folin-methode. Deze waarden werden uitgedrukt in mg/kg lichaamsgewicht per 24 uur, teneinde te corrigeren voor leeftijds- en geslachtsverschillen, en voor variaties over de dag.<sup>22</sup>

Het totale serumeiwitgehalte werd bepaald met de biureet-methode. Het serumalbuminegehalte werd berekend na papier-elektroforetische scheiding met een Analytrol (Beckman-Spinco)-teller. Serumcreatinine- en ureumgehalte werden bepaald met een Auto-Analyser volgens Jaffé respectievelijk met de diacetyl-monoxim-methode. Het serumcholesterol werd gemeten volgens Liebermann-Borchard, het serumlipidegehalte werd gravimetrisch bepaald met de extractie-methode van Bloor.

## 2. Resultaten

In het Biochemisch Laboratorium van de Groningse Universiteit werden ultracentrifuge experimenten verricht met beide soorten (in dit geval niet gemerkt) PVP (fig. 3-1)\* Hieruit blijkt, dat de staart van de groot-moleculaire PVP in het gebied van de klein-moleculaire PVP niet van grote betekenis was. Dit werd ook bevestigd met behulp van gelfiltratie experimenten op Sephadex G-200.

In tabel 3-1 wordt een overzicht gegeven van leeftijd, geslacht, bloeddruk en therapie ten tijde van het onderzoek, alsmede de patholoog-anatomische diagnose, gesteld met behulp van de nierbiopsie. Patiënten met een zoutarm dieet kregen minder dan 3 gram NaCl per dag, patiënten met een eiwitrijk dieet kregen dagelijks 100 gram eiwit of meer. Tabel 3-2 geeft de resultaten van een aantal laboratoriumbepalingen, tabel 3-3 de in de faeces uitgescheiden hoeveelheden klein-moleculaire PVP en groot-moleculaire PVP. Wanneer diuretica werden gegeven, dan waren dit in het algemeen benzothiadiazines. De proteïnurie in deze groep patiënten bleek te variëren van 0.3 tot 20.2 gram per 24 uur. Ongeveer éénderde der patiënten had een nefrotisch syndroom; er waren 6 patiënten met een selectief urine-eiwit-patroon.

De resultaten, verkregen bij patiënte nummer 6 werden buiten beschouwing gelaten. De zeer hoge uitscheiding bij dit kind is namelijk zeer waarschijnlijk het gevolg geweest van verontreiniging van de faeces met urine, daar praktisch alle activiteit zich bevond in de faeces van de eerste 24 uur.

In fig. 3-2 is de klein-moleculaire PVP-uitscheiding uitgezet van patiënten en controlepersonen. Zoals uiteengezet in hoofdstuk 2, § 4 werd een uitscheiding boven de 1.4 % als abnormaal beschouwd. Dientengevolge bleken 6 patiënten een verhoogde klein-moleculaire PVP-uitscheiding te hebben. Het verschil tussen de gemiddelde waarde van de patiënten-

---

\* Het ultracentrifuge onderzoek werd verricht door Drs. A. van Dalen.

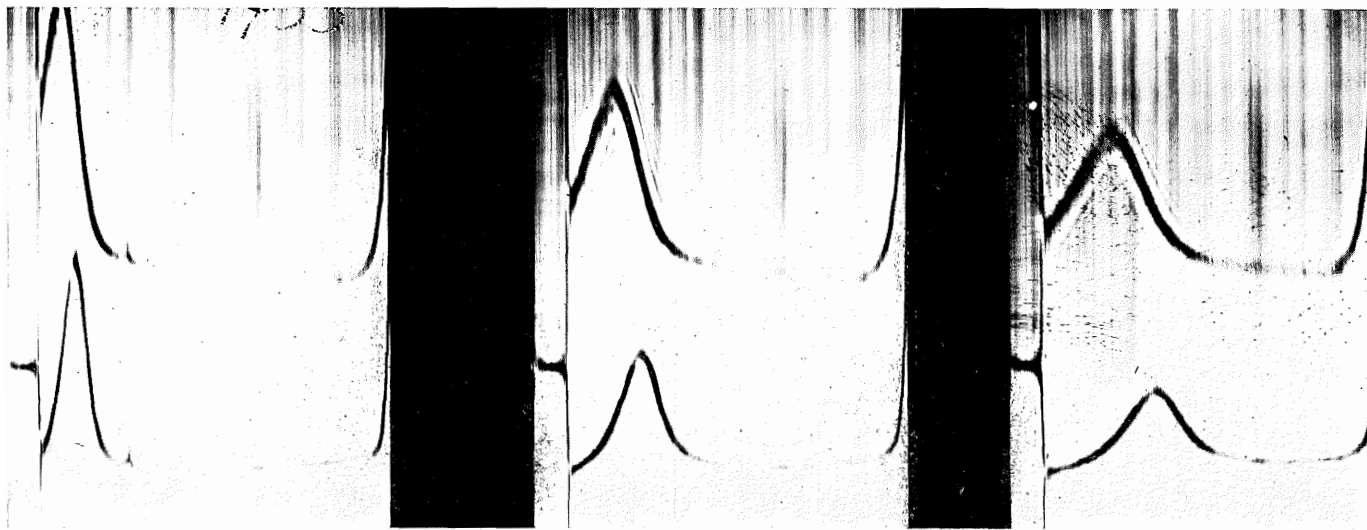


Fig. 3-1. Analytical ultracentrifuge studies of two types of Polyvinylpyrrolidone (PVP). Top: LMW-PVP (mean molecular weight  $\pm 40,000$ ), bottom: HMW-PVP (mean molecular weight  $\pm 160,000$ ). r.p.m. 52,640; 20° C. Max. r.p.m. 7'; photo 1: 60'; photo 2: 120'; photo 3: 180'.

TABLE 3-2 Results of a number of laboratory investigations in the patient group.

Patient number	Serum					Urine		
	Serum protein (g/100 ml)	Serum albumin (g/100 ml)	Serum creatinine (mg/100 ml)	Urea (mg/100 ml)	Cholesterol (mg/100 ml)	Proteinuria (g/24 hrs)	Amino-N (mg/kg/24 hrs)	Type of proteinuria selective (S) or non selective (N)
1	6.34	4.5	1.4	63	202	1.1	6.5	N
2	7.24	3.4	1.7	49	241	0.9	1.0	N
3	5.59	3.3	1.6	45	209	4.3	2.0	N
4	6.40	4.5	0.9	35	216	0.7	4.0	S
5	6.34	3.7	1.4	25	316	3.5	1.1	N
6	6.00	2.8	—	30	427	0.3	—	S
7	3.33	1.1	2.0	51	525	20.2	7.9	N
8	5.00	2.8	1.2	53	295	10.1	7.0	N
9	6.68	2.8	1.1	44	238	2.9	6.5	N
10	5.87	2.8	0.9	35	217	2.7	3.0	N
11	6.26	3.2	0.9	36	281	1.4	1.5	N
12	6.30	2.8	0.7	20	259	0.7	—	S
13	5.02	2.5	0.9	47	241	5.8	2.3	N
14	5.55	3.5	1.2	55	237	4.4	1.0	N
15	6.74	3.8	2.4	40	200	3.4	1.0	N
16	5.95	3.4	1.4	52	233	1.8	0.9	S
17	4.48	1.8	0.6	23	308	8.6	4.7	N
18	5.40	3.0	0.5	25	244	1.1	1.5	S
19	3.81	2.0	1.4	59	300	7.7	3.4	N
20	3.40	1.3	1.3	60	371	16.3	4.9	S
21	7.91	5.1	1.3	35	202	0.3	—	N
22	3.74	1.2	0.8	36	343	19.5	—	N
23	7.10	4.4	1.0	39	214	2.7	—	N
24	8.19	5.2	0.9	35	290	3.0	—	N
25	6.21	2.5	1.2	46	415	10.8	—	N
26	7.05	4.6	0.8	33	202	1.0	—	N
27	7.19	4.6	0.9	22	275	2.0	—	N
28	4.95	2.8	2.6	65	260	11.3	—	N
29	5.12	2.4	1.2	38	349	10.5	—	N
30	5.01	2.3	1.6	48	298	8.8	—	N

TABLE 3-3 Excreted amounts of Low-Molecular-Weight PVP (LMW-PVP) and High-Molecular-Weight PVP (HMW-PVP). Stools were collected during 4 days after PVP injection.

Patient number	Faecal excretion		
	LMW-PVP	HMW-PVP	Ratio $\frac{\text{LMW}}{\text{HMW}}$ -PVP
1	1.61	0.94	1.71
2	0.73	0.54	1.35
3	1.74	1.37	1.27
4	2.62	2.24	1.16
5	0.74	0.53	1.40
6	5.22	6.25	0.83
7	1.68	0.73	2.30
8	1.12	0.95	1.18
9	0.78	0.43	1.81
10	0.51	0.40	1.28
11	1.13	0.70	1.57
12	1.11	0.58	1.86
13	0.56	0.44	1.27
14	0.51	0.34	1.50
15	0.43	0.44	0.97
16	0.84	0.78	1.08
17	1.24	1.00	1.24
18	0.59	0.54	1.09
19	1.50	0.96	1.56
20	1.83	0.80	2.28
21	0.39		
22	0.53		
23	0.48		
24	0.45		
25	0.28		
26	0.97		
27	0.68		
28	1.00		
29	0.36		
30	1.10		

groep (0.94 %) en van de controlegroep (0.54 %) is statistisch significant (Student-t-test  $p < 0.005$ ).\*

Fig. 3-3 geeft de uitscheiding van groot-moleculaire PVP weer. De gemiddelde uitscheiding van de patiëntengroep bedroeg 0.77 %, van de controlegroep 0.42 %. Deze getallen verschillen eveneens significant (Student-t-test  $p < 0.001$ ).

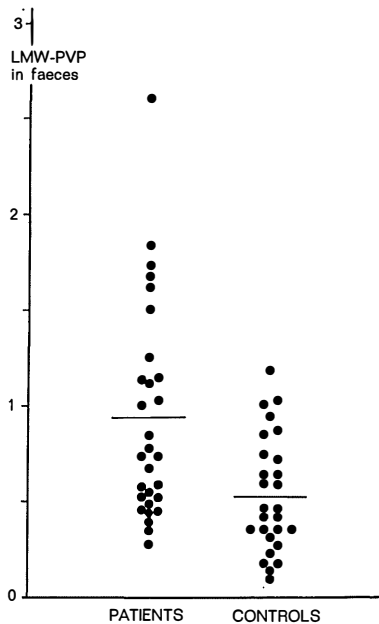


Fig. 3-2. Gastrointestinal excretion of LMW-PVP (expressed as percentage of injected dose) in patients with proteinuria and normal controls. The difference between the mean values in both groups is significant (Student-t-test  $p < 0.001$ ).

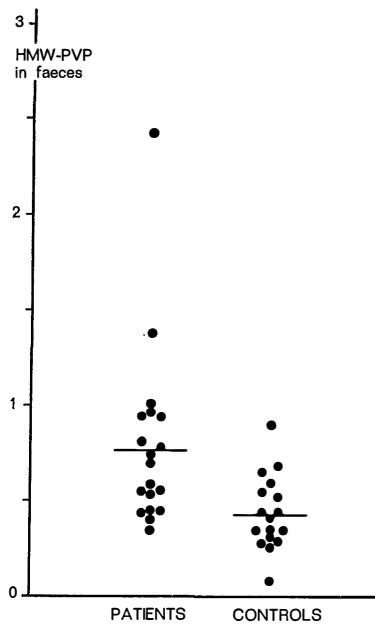


Fig. 3-3. Gastrointestinal excretion of HMW-PVP (expressed as percentage of injected dose) in patients with proteinuria and normal controls. The difference between the mean values in both groups is significant (Wilcoxon  $p < 0.001$ ).

Fig. 3-4 illustreert de verschillen van de gemiddelde uitgescheiden hoeveelheden klein-moleculaire PVP en groot-moleculaire PVP bij patiënten en controlepersonen.

Uit fig. 3-5 is te zien, dat er geen correlatie bestond tussen de in de faeces uitgescheiden hoeveelheden klein-moleculaire PVP en de mate van proteinurie.

\* Bij de statistische bewerkingen werden adviezen verkregen van Dr. K. de Vries.

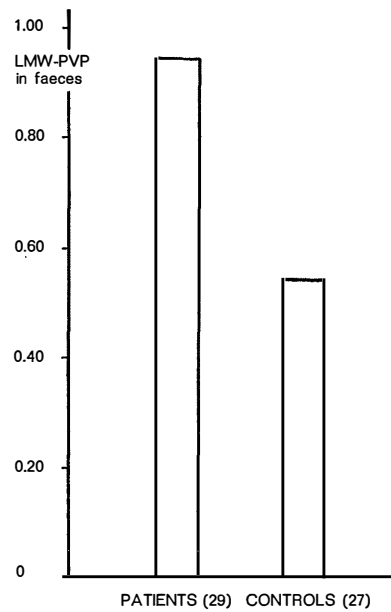


Fig. 3-4 a

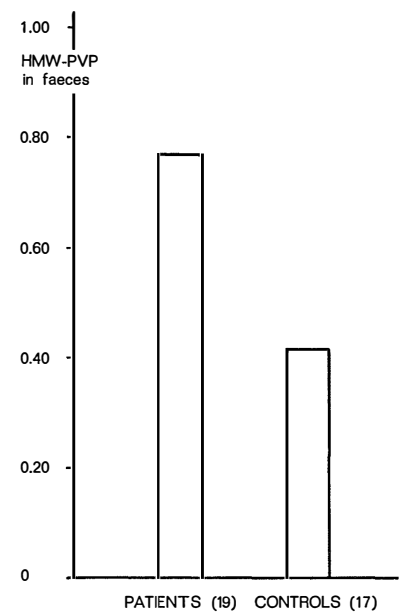
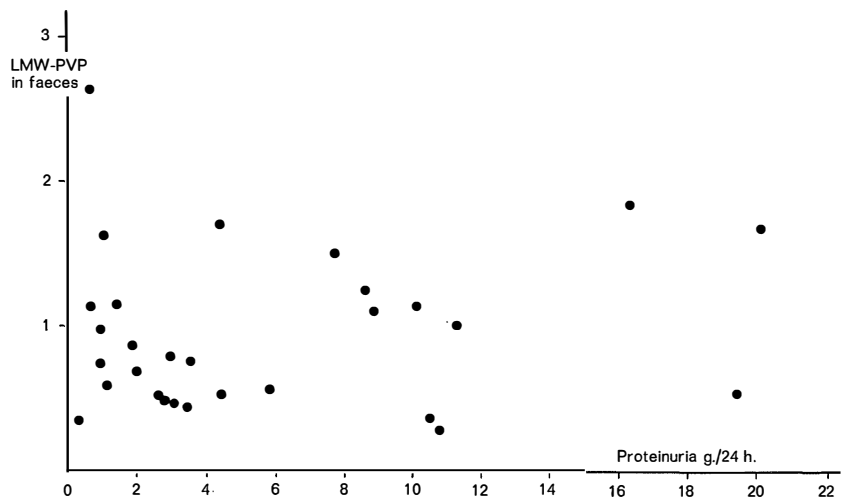


Fig. 3-4 b

Fig. 3-4. Difference of the mean excreted amounts of LMW-PVP (a) and HMW-PVP (b) in patient- and control group.



Evenmin bleek er een verband te zijn tussen klein-moleculaire PVP in de faeces en het serumcholesterolgehalte zoals fig. 3-6 aantoont.

In fig. 3-7 werden op de abscis het serumalbuminegehalte, en op de ordinaat de in de faeces uitgescheiden klein-moleculaire PVP uitgezet. Ook hier bleek geen correlatie aanwezig. Hetgeen werd gezegd over

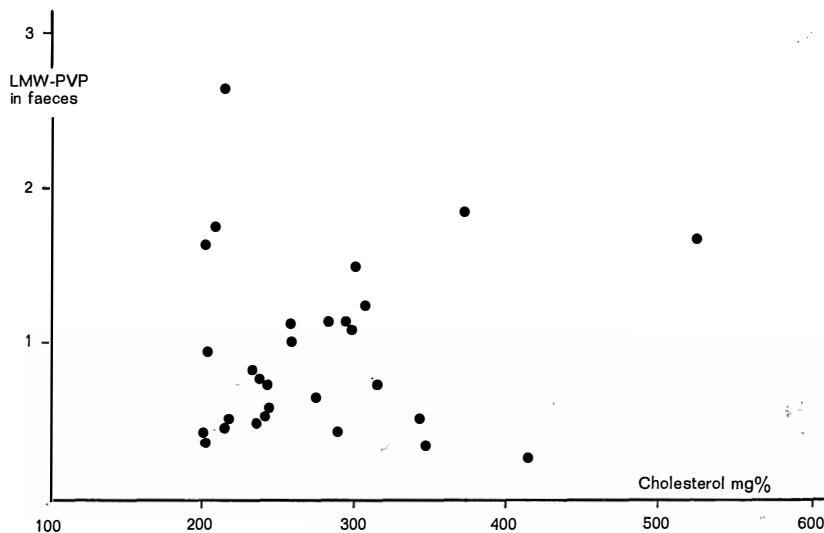


Fig. 3-6. Comparison between excreted amounts of LMW-PVP in 4 days-stools and serum cholesterol. No correlation exists.

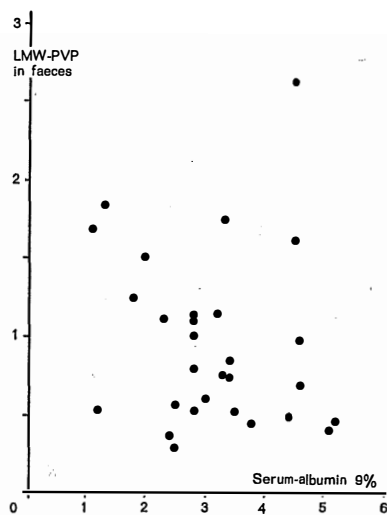


Fig. 3-7. Comparison between excreted amounts of LMW-PVP in 4 days-stools and serum albumin level. No correlation exists.

een ontbreken van een verband tussen klein-moleculaire PVP in de faeces enerzijds en proteïnurie, serumcholesterol- en serumalbuminegehalte anderzijds, bleek eveneens op te gaan voor groot-moleculaire PVP.

In tabel 3-4 worden de halfwaarde-tijden ( $T_{1/2}$ ) gegeven van beide soorten PVP bij 8 patiënten en 7 controlepersonen. Zowel van de klein-moleculaire PVP als van de groot-moleculaire PVP is de gemiddelde  $T_{1/2}$  in de controlegroep iets korter dan in de patiëntengroep. De verschillen zijn evenwel niet significant. Tevens is uit deze tabel duidelijk, dat bij alle patiënten en controlepersonen de  $T_{1/2}$  van klein-moleculaire PVP steeds korter was dan de  $T_{1/2}$  van groot-moleculaire PVP.

TABLE 3-4 Serum-half-life ( $T_{1/2}$ ) of LMW-PVP and HMW-PVP in 8 patients with proteinuria and 7 control subjects. Mean  $T_{1/2}$  of both types of PVP is a little shorter in the control group, the difference is however not significant.  $T_{1/2}$  of LMW-PVP is shorter than  $T_{1/2}$  of HMW-PVP in all patients and control subjects.

Patient number	Half-life in serum (hours)		Control subject number	Half-life in serum (hours)	
	LMW-PVP	HMW-PVP		LMW-PVP	HMW-PVP
8	14	17.5	1	12	17
13	17	17.5	2	17	19.5
14	8.5	9.5	3	8	9
15	13	17.5	4	9	17
16	14.5	18	5	13.5	15.5
17	12	15	6	9	10.5
18	14.5	18.5	7	9	16
19	11	14			
mean	13	15.7		11.1	14.9

In fig. 3-8 worden vergeleken de in urine en faeces uitgescheiden hoeveelheden klein-moleculaire PVP. Er bestaat geen negatieve correlatie tussen deze, eerder een neiging tot positieve correlatie, die evenwel niet significant was.

Fig. 3-9 toont de halfwaarde-tijden van klein-moleculaire PVP in serum, uitgezet tegen de in de faeces uitgescheiden hoeveelheden. Noch bij de controlepersonen, noch bij de patiënten bleek er enige correlatie tussen beide. Ook voor groot-moleculaire PVP bleek geen verband te bestaan tussen de  $T_{1/2}$  en de activiteit in de faeces.

In fig. 3-10 worden de in de faeces uitgescheiden hoeveelheden klein-moleculaire PVP vergeleken met de amino-acidurie. Er werd tussen deze 2 grootheden een positieve correlatie gevonden (Spearman



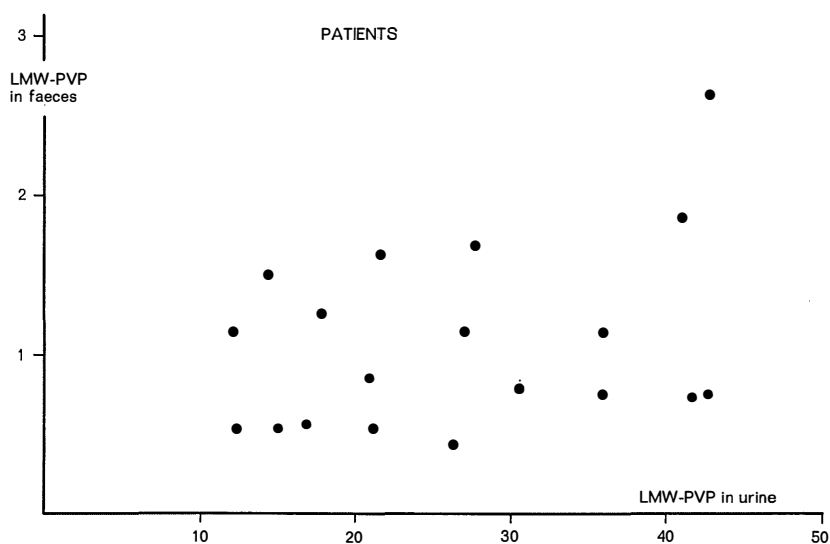


Fig. 3-8. Comparison between excreted amounts of LMW-PVP in urine and stools in patients with proteinuria. No correlation exists.

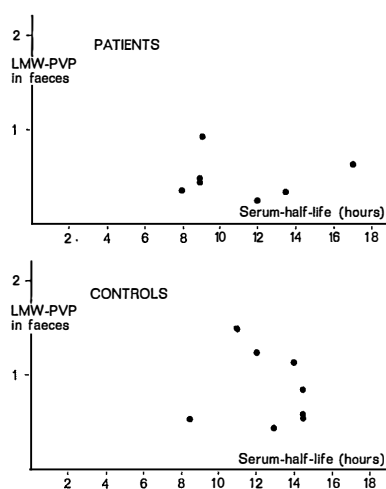


Fig. 3-9.  $T_{1/2}$  of LMW-PVP plotted against faecal activity in 4 days-stools. No correlation exists in the control group, nor in the patient group.

$p < 0.02$ ). Ditzelfde uitgevoerd voor groot-moleculaire PVP was op de grens van de als significant gestelde waarde van  $p$  (Spearman  $p = 0.05$ ). Ook bleek de mate van amino-acidurie verband te houden met de hoeveelheid eiwit uit het dieet. De patiënten met een dieet dat meer dan 100 gram eiwit bevat, hadden een significant hoger amino-acidurie ver-

geleken met de groep patiënten die een dieet gebruikten met minder dan 100 gram eiwit (Wilcoxon  $p < 0.025$ ).

Voor alle patiënten en controlepersonen werd uit de in de faeces uitgescheiden hoeveelheden klein-moleculaire PVP en groot-moleculaire PVP een quotiënt berekend:

$$\text{Quotiënt} = \frac{\text{klein-moleculaire PVP}}{\text{groot-moleculaire PVP}}$$

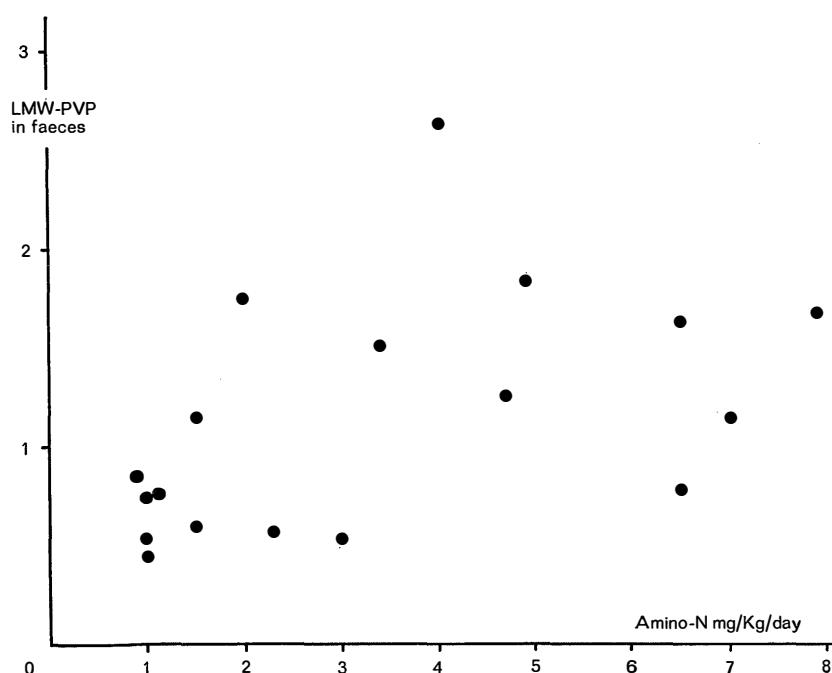


Fig. 3-10. Comparison of gastrointestinal LMW-PVP excretion and amino-aciduria in patients with proteinuria. The positive correlation is significant (Spearman  $p < 0.025$ ).

In fig. 3-11 zijn deze quotiënten uitgezet. Bij 18 van de 19 patiënten bleek dit quotiënt meer dan 1.0 te bedragen. Statistisch is het verschil van 1.0 significant ( $p < 0.001$ ). Van de controlepersonen hadden slechts twee een quotiënt dat meer dan 1.0 bedroeg. Ook hier is het verschil van 1.0 significant ( $p < 0.01$ ). Dit betekent, dat in beide groepen de gastrointestinale uitscheiding van klein-moleculaire PVP hoger is dan die van groot-moleculaire PVP. Het gemiddeld quotiënt van de patiëntengroep (1.5) verschilt niet significant van het gemiddeld quotiënt in de controlegroep (1.4).

Fig. 3-12 toont de positieve correlatie tussen de in de faeces uitgescheiden hoeveelheden klein-moleculaire PVP en groot-moleculaire PVP in de patiëntengroep (Spearman  $p < 0.001$ ). Ook in de controlegroep is er een positieve correlatie (Spearman  $p < 0.01$ ), zoals blijkt uit fig. 3-13. Voor beide groepen werd een regressielijn berekend, maar er bleek geen significant verschil in helling tussen beide regressielijnen, hetgeen,

Fig. 3-11.

Ratio  $\frac{\text{LMW-PVP excreted in stools}}{\text{HMW-PVP excreted in stools}}$  in patients and control subjects. In both groups this ratio is significantly different from 1.0 ( $p < 0.001$  and  $p < 0.01$  respectively). Only one patient and two control subjects had a ratio below 1.0. No significant difference was found between the mean ratio's of patient- and control group, respectively 1.5 and 1.4.

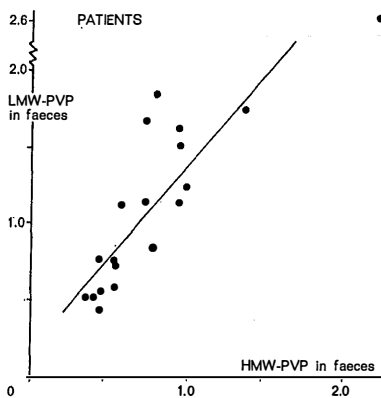
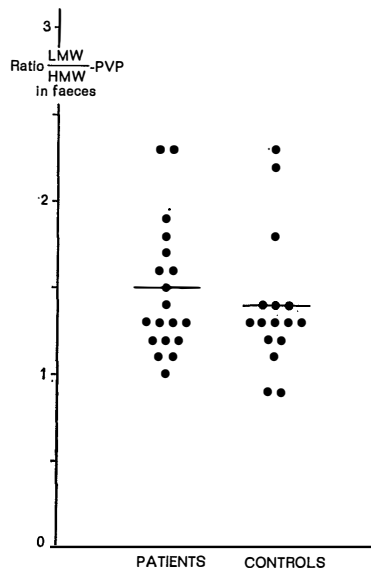


Fig. 3-12. Correlation between amounts of LMW-PVP and HMW-PVP excreted in stools in patients with proteinuria (Spearman  $p < 0.001$ ;  $y = 1.2x + 0.2$ )

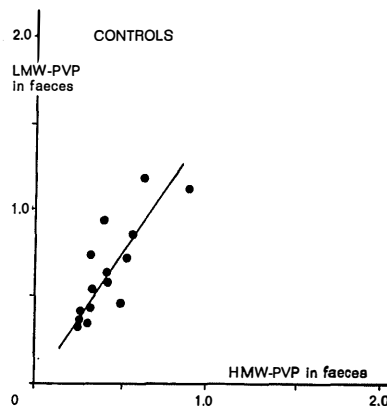


Fig. 3-13. Correlation between amounts of LMW-PVP and HMW-PVP excreted in stools in normal controls (Spearman  $p < 0.01$ ;  $y = 1.4x$ ).

gezien het ontbreken van een verschil tussen beide gemiddelde quotiënten, ook niet te verwachten was. Voorts bleek evenmin een significant verschil te bestaan, als het gemiddeld quotiënt in de faeces van de patiënten met een aselektieve proteïnurie werd vergeleken met het gemiddeld quotiënt van de patiënten met een selectieve proteïnurie.

9 patiënten en 8 controlepersonen hadden dagelijks éénmaal gede-faeceerd tijdens de periode van onderzoek. Bij deze patiënten- en controlegroep werd, voor elke groep afzonderlijk, het gemiddeld quotiënt in de faeces berekend op alle 4 dagen, volgend op de toediening van de PVP. Bij beide groepen nu bleek dit quotiënt in de loop van de verzamelperiode langzaam te dalen, zoals gedemonstreerd in fig. 3-14. Deze daling was statistisch significant (Kruskal & Wallis  $p < 0.02$ ).

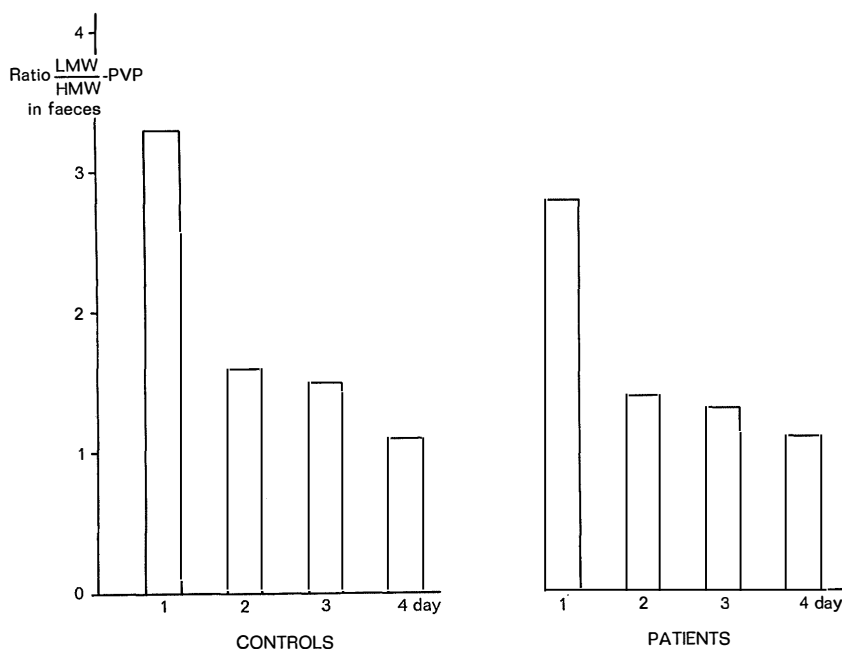


Fig. 3-14. Mean ratio  $\frac{\text{LMW-PVP}}{\text{HMW-PVP}}$  in stools on four successive days after intravenous injection in patients ( $n = 9$ ) and control subjects ( $n = 8$ ), who had a daily bowel movement. Ratio decreases significantly in both groups. (Kruskal & Wallis,  $p < 0.02$ ).

### 3. Bespreking

In dit onderzoek werd een groep patiënten bestudeerd, van wie bekend was, dat zij allen een min of meer ernstige proteïnurie hadden als gevolg van een primair nierlijden. Uitgesloten werden patiënten met diabetes mellitus, amyloidose en andere aandoeningen, die secundaire

nierfunctiestoornissen kunnen geven. Geen der patiënten had een gestoorde nierfunctie van enige betekenis. De diagnose was steeds histologisch bevestigd. Afwijkingen van de tractus digestivus waren, voor zover mogelijk, uitgesloten. Onzes inziens is deze groep dan ook representatief te achten voor het doel van dit onderzoek: de gastrointestinale serumeiwituitscheiding na te gaan bij patiënten met een proteïnurie ten gevolge van een primair nierlijden. Patiënte 6 zal verder buiten beschouwing worden gelaten om redenen, in § 2-2 genoemd.

6 van de 29 patiënten bleken een klein-moleculaire PVP-uitscheiding in de faeces te hebben boven de 1.4 %. Op grond van het gestelde in hoofdstuk 1, § 2 en hoofdstuk 2, § 4 hebben deze patiënten een verhoogde gastrointestinale serumeiwituitscheiding.

In de onderzochte serie patiënten was er geen verband tussen de hoogte van de PVP-uitscheiding in de faeces en de toegepaste therapie, evenmin met de duur daarvan. Patiënt nummer 20 kreeg aanzienlijk langer dan 3 maanden steroiden, had evenwel een duidelijk verhoogde PVP-uitscheiding. Dit verschilt dus evident van hetgeen Kluthe e.a. (1963)<sup>14</sup> hebben gevonden: al hun patiënten, die langer dan 3 maanden met steroiden waren behandeld, hadden een normale PVP-uitscheiding. Het is zeer wel mogelijk, dat dit patiënten betrof met „minimal lesions”, doch patholoog-anatomische diagnoses werden door deze schrijvers niet vermeld. In ieder geval lijken meer gegevens nodig te zijn, om de invloed te kunnen beoordelen, die steroiden eventueel zouden hebben op de uitscheiding van serumeiwitten in het maagdarmkanaal bij patiënten met proteïnurie.

Van de patiënten met een verhoogde PVP-uitscheiding in de faeces hadden er 2 aanzienlijk oedeem, 1 zeer weinig, en 3 in het geheel niet. Van de patiënten met een normale PVP-uitscheiding hadden er 3 aanzienlijk oedeem, 4 hadden zeer weinig, en 6 hadden geen oedeem. Slechts één patiënt had buikklachten. Sedert jaren had hij onverklaard 3 tot 5 maal per dag ontlasting. De faeces waren evenwel niet dun, maar meestal redelijk gevormd. De PVP-uitscheiding bij deze man was niet verhoogd. Op klinische gronden kunnen patiënten met een verhoogde PVP-excretie dan ook niet worden onderscheiden van diegenen met een normale PVP-test. Gedurende dit onderzoek werd bij de patiënten geen resorptie-onderzoek verricht. Uit de literatuur is bekend, dat de resorptie in het algemeen bij patiënten met een primair nierlijden normaal is, ook wanneer er een verhoogde gastrointestinale serumeiwituitscheiding is.<sup>12</sup> Wel werd bij alle patiënten microscopisch verterings-onderzoek van de faeces verricht, maar dit leverde geen bijzonderheden op, met name geen aanwijzingen voor steatorroe, zoals incidenteel werd waargenomen.<sup>12</sup>

Tussen de in de faeces uitgescheiden hoeveelheden PVP en de resultaten van een aantal laboratoriumbepalingen, in tabel 3-2 genoemd, werd geen verband gevonden. Met name ook werd onderzocht, of er een mogelijke correlatie zou bestaan tussen de activiteit in de faeces en het serumcholesterolgehalte, zoals in de literatuur wel gesteld is.<sup>15</sup>

Vastgesteld kon worden, dat deze correlatie, in het door ons onderzochte patiëntenmateriaal althans, niet bestaat. Een zodanig verband zou ook moeilijk te verklaren zijn.

Zoals in hoofdstuk 1, § 2 vermeld, kan een verhoogde uitscheiding van aminozuren in de urine een symptoom zijn van, en een aanwijzing vormen voor versterkte gastrointestinale serumeiwuitscheiding. Voorts is aangetoond, dat bij primair nierlijden met proteïnurie een amino-acidurie kan optreden door stoornissen in de tubulaire terugresorptie. Een dergelijke amino-acidurie neemt toe bij een grotere eiwitopname per os.<sup>5 17 26</sup> Een zodanige nierfunctiestoornis nu komt bij patiënten met een nefrotisch syndroom frequent voor. Bij sommige van deze patiënten is een hoge uitscheiding van aminozuren in de urine waargenomen.<sup>7 10 26</sup> In deze situatie worden meer aminozuren aan de eiwitsynthetiserende organen, inzonderheid de lever, aangeboden, dan kunnen worden geutiliseerd. Eiwitten, die na gehele of gedeeltelijke splitsing tot aminozuren door de darmwand worden geresorbeerd, zijn voornamelijk afkomstig van twee bronnen. Ten eerste zijn dit eiwitten uit de voeding, in de tweede plaats de serumeiwitten, die in het maagdarmkanaal worden uitgescheiden. Verwacht mocht daarom worden, dat de mate van amino-acidurie met beide verband houdt. Dit werd in dit onderzoek bevestigd. De groep patiënten, die in de voeding meer dan 100 gram eiwit hadden, hadden een significant hogere amino-acidurie dan de groep patiënten met een lagere eiwitopname. Voorts kon een correlatie worden aangetoond tussen de hoeveelheid aminozuren in de urine en de in de tractus digestivus uitgescheiden hoeveelheid serumeiwit, weergegeven door de PVP-excretie in de faeces.

Theoretisch zou een viertal mechanismen verantwoordelijk kunnen zijn voor deze verhoogde PVP-uitscheiding bij patiënten met een proteïnurie:

1. Verminderde terugresorptie van het in het maagdarmkanaal uitgescheiden radio-actieve materiaal.
2. Langduriger verhoogd blijven van de bloedspiegels van het radio-actieve materiaal bij de patiënten in vergelijking met de controlepersonen als gevolg van verminderde uitscheiding van de PVP door de nier. Ware dit zo, dan zou een verhoogde uitscheiding van PVP in de faeces niet noodzakelijkerwijs betekenen, dat ook meer serumeiwitten in de darm worden uitgescheiden bij deze patiënten.
3. Oedeem van de wand van het maagdarmkanaal als onderdeel van het gegeneraliseerde hypoproteïnemisch oedeem, met als gevolg lekkage van oedeemvloeistof.
4. Verhoogde doorlaatbaarheid van de capillairwand in het slijmvlies van het maagdarmkanaal.

**sub 1.** Zoals in hoofdstuk 1, § 2 vermeld, is bekend dat een klein gedeelte van de radio-activiteit uit de darm wordt teruggeresorbeerd (zie ook hoofdstuk 2, § 4). Dit zijn met name vrij  $J^{131}$  en kleinere PVP-moleculen.<sup>6 20</sup> Er zijn evenwel geen redenen om aan te nemen, dat dit in verminderde mate bij patiënten met proteïnurie zou geschieden. Bij de

door ons onderzochte patiënten waren er geen symptomen van gestoorde resorptie, ook werd dit niet gevonden bij het uitgebreide resorptie-onderzoek, door Jensen e.a. (1966)<sup>12</sup> bij patiënten met een nefrotisch syndroom verricht.

**sub 2.** Gebleken is, dat de uitscheiding van klein-moleculaire PVP en groot-moleculaire PVP in de urine bij patiënten met proteinurie verlaagd is in vergelijking met normale controlepersonen.<sup>2</sup> Echter kan dit niet de verklaring zijn van de hogere uitscheiding in de faeces. In de eerste plaats, omdat dan een negatieve correlatie verwacht zou mogen worden tussen de in urine respectievelijk faeces uitgescheiden hoeveelheden PVP. Deze negatieve correlatie bestond er in het geheel niet, eerder een neiging tot positieve correlatie! Bovendien bleek de gemiddelde halfwaarde-tijd van klein-moleculaire PVP (en ook van groot-moleculaire PVP) in serum bij de patiëntengroep niet significant te verschillen van die in de controlegroep. Tenslotte was er geen enkele aanwijzing voor het bestaan van een positieve correlatie tussen de halfwaarde-tijd in serum en de in de faeces uitgescheiden hoeveelheid PVP bij patiënten- en controlegroep. Hoewel het aantal personen, bij wie een halfwaarde-tijd kon worden bepaald, betrekkelijk klein is (in totaal 15), menen we uit deze gegevens te mogen afleiden, dat de hogere PVP-uitscheiding in de faeces bij de patiënten wijst op een versterkte doorlaatbaarheid van de maagdarmwand voor macromoleculen.

**sub 3.** Het lijkt niet waarschijnlijk, dat de versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding door oedeem van de maagdarmwand wordt veroorzaakt. Slechts zelden werden in dunne-darmbiopsieën geringe tekenen van oedeem gevonden, hoewel er wel vaak perifeer oedeem bestond.<sup>12</sup> Voorts bleek ook bij röntgenonderzoek, dat oedeem hoogstens gering, en niet constant aantoonbaar was.<sup>12</sup> Zou hypoproteïnemisch oedeem de reden zijn, dan zou een correlatie verwacht mogen worden tussen PVP-excretie en proteinurie. Een zodanig verband was echter niet aantoonbaar. Een nog betere parameter voor de aanwezigheid van hypoproteïnemisch oedeem wordt gegeven in het serumalbumine-gehalte. Het feit, dat geen correlatie werd gevonden tussen PVP in de faeces en serumalbumine-gehalte is onzes inziens een sterk argument tegen de „oedeem-theorie”, door sommigen aangehangen.<sup>6,14</sup> Bovendien waren er in de onderzochte serie meerdere patiënten met een normaal serumalbumine-gehalte, die toch een verhoogde PVP-excretie hadden. Weliswaar blijft het mogelijk, dat oedeem bij patiënten met een zeer laag serumalbumine-gehalte mede een rol speelt, het fundamentele mechanisme lijkt van andere aard te zijn.

Gezien het bovenstaande lijkt de conclusie gerechtvaardigd, dat er bij (een aantal) patiënten met proteinurie tengevolge van een primair nierlijden een verhoogde gastrointestinale serumeiwituitscheiding plaatsvindt. De resultaten van dit onderzoek wijzen erop, dat dit wordt veroorzaakt door een toegenomen capillaire permeabiliteit.

Bij immunologisch onderzoek zijn in jejunum- en ileumsap vele serum-eiwitten aangetoond, ook eiwitten met een hoog moleculairgewicht (hoofdstuk 4). Tussen de in de darm uitgescheiden eiwitten bij patiënten met een versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding en die bij gezonde controlepersonen leken slechts kwantitatieve, geen kwalitatieve verschillen te bestaan.<sup>4</sup> Daarom is wel gesteld, dat deze serumeiwituitscheiding verliep volgens een niet-selectief proces.<sup>4 18 21</sup> Hier zou dus geen „molecular sieving” effect in het spel zijn, in tegenstelling tot wat plaatsvindt bij de uitscheiding van eiwitten in de urine bij patiënten met een nefrotisch syndroom. Bij hen immers hangen de eiwitklaringen, althans grotendeels, af van het moleculairgewicht.<sup>24</sup>

Anatomisch is er grote overeenkomst tussen de capillairen van de nierglomeruli en die van de villuze laag van de darm. Beiden bezitten zij een complete en continue basaalmembraan, beiden hebben in de endotheellaag intercellulaire fenestraties.<sup>21</sup> Gezien deze overeenkomstige bouw lijkt daarom een absolute afwezigheid van enige invloed van het moleculairgewicht op de serumeiwituitscheiding in het maagdarmkanaal niet zo waarschijnlijk.

Zoals uit hoofdstuk 4 blijkt, is het moeilijk, zuiver darmsap in handen te krijgen, en bovendien digestie van eiwitten daarin bevredigend te voorkomen. Voorts zijn er aanwijzingen dat de verschillende serumeiwitten niet alle even gevoelig zijn voor enzymatische degradatie. Verschillen in eiwitsamenstelling, immunologisch bepaald, tussen urine en darmsap sluiten daarom onzes inziens niet uit, dat er toch enige overeenkomst kan zijn in de passage door de capillairwand. Voorts dient bedacht te worden, dat de eiwitten in de urine de resultante vormen van een glomerulair filtratieproces met daaraanvolgend een tubulair terugresorptieproces. Hoewel deze eiwiterugresorptie algemeen gedacht wordt zonder voorkeur voor bepaalde moleculen en molecuulgrootten te geschieden, kan toch niet met zekerheid de mogelijkheid worden uitgesloten, dat de eiwitsamenstelling van het glomerulusfiltraat kwalitatief verandert. In dit opzicht is het eiwit-excretiepatroon in het maagdarmkanaal verschillend van de renale uitscheiding. Serumeiwitten komen in het darmsap door lekkage van interstitiële vloeistof. Deze interstitiële vloeistof verdwijnt naar drie richtingen: gedeeltelijk wordt zij afgevoerd via de lymfwegen, gedeeltelijk weer geresorbeerd in de capillairen, en gedeeltelijk uitgescheiden in het darmlumen.

Teneinde de moeilijkheden, die al deze bovengenoemde variabelen geven, te voorkomen, moet onzes inziens bij onderzoeken betreffende de capillaire transfer-mechanismen de voorkeur worden gegeven aan een inert macromolecuul. Een dergelijke stof, die maar weinig wordt geresorbeerd, en niet gevoelig is voor enzymatische degradatie, lijkt PVP te zijn. Dit materiaal, gebruik makend van twee soorten van verschillend gemiddeld moleculairgewicht, geeft tevens de gelegenheid, de uitscheidingspatronen in darm en nier met elkaar te vergelijken. Merking met radio-actief jodium maakt gemakkelijke en nauwkeurige metingen mogelijk. Door Arisz e.a. (1968)<sup>2</sup> is aangetoond, dat gemerkte klein-



respectievelijk groot-moleculaire PVP voor het beoogde doel geschikt is.

Voorzover in de literatuur kon worden nagegaan, werd éénmaal eerder gemerkte klein- en groot-moleculaire PVP gebruikt, en wel om de uitscheiding daarvan na te gaan bij muizen met totale lichaamsbestraling. Beide soorten werden verhoogd uitgescheiden, echter werd niet nagegaan, of er onderlinge verschillen waren.<sup>25</sup>

De resultaten van dit onderzoek tonen, dat er in de uitscheiding van PVP in het maagdarmkanaal een voorkeur bestaat voor de kleinere moleculen. Dit geldt zowel de controlepersonen, als de patiënten met proteïnurie. Dit betekent, dat er tot op zekere hoogte een „sieving-effect” is in de capillairen van de darmwand. Als de in de faeces uitgescheiden hoeveelheden van beide soorten PVP worden vergeleken met die in de urine (de nummering van onze patiënten komt overeen met de nummering van de patiënten, groep A, van Arisz e.a., 1968),<sup>2</sup> dan is het echter duidelijk, dat de gastrointestinale uitscheiding van macromoleculen „minder selectief” verloopt, dan de renale uitscheiding. Bij elke patiënt

en controlepersoon bleek namelijk het quotiënt 
$$\frac{\text{klein-moleculaire PVP}}{\text{groot-moleculaire PVP}}$$
 in de urine hoger te zijn dan in de faeces. De hoeveelheid PVP, die in de faeces wordt uitgescheiden, varieert individueel. Als echter de klein-moleculaire PVP-excretie betrekkelijk groot is, dan is de uitgescheiden hoeveelheid groot-moleculaire PVP verhoudingsgewijs eveneens groot. Dit wordt in fig. 3-12 en fig. 3-13 aangegeven door de regressielijnen. Tussen de hellingen van deze lijnen van patiënten- en controlegroep bestond statistisch geen significant verschil. Dit wijst erop, dat de permeabiliteit bij de patiëntengroep kwalitatief niet is veranderd (alleen dus, zoals eerder aangetoond, kwantitatief). Dit wordt ook uitgedrukt in het praktisch gelijk zijn van de gemiddelde quotiënten van patiënten- en controlegroep, respectievelijk 1.5 en 1.4, die statistisch evenmin verschillen.

In tegenstelling tot wat bij de renale uitscheiding werd gevonden,<sup>2</sup> bleek er bij de gastrointestinale PVP-uitscheiding geen significant verschil te bestaan tussen het gemiddeld quotiënt van een groep patiënten met een selectieve proteïnurie en het gemiddeld quotiënt van een patiëntengroep met een aselectieve proteïnurie. Weliswaar was het aantal patiënten, dat een selectief eiwitpatroon in de urine had, maar klein.

Het in de loop der dagen dalend quotiënt is een opmerkelijke bevinding. Voor dit verschijnsel komen onzes inziens vier mogelijke verklaringen in aanmerking:

1. In de eerste plaats is het mogelijk, dat kleinere moleculen sneller in het maagdarmkanaal worden uitgescheiden, dan moleculen met een hoog molecuulairgewicht. Eenzelfde uitscheidingstype is gevonden bij de renale PVP-uitscheiding.<sup>2</sup>
2. De uitscheiding in het maagdarmkanaal heeft, voor wat de uiteindelijke meting betreft, een belangrijk verschil met de uitscheiding door de nier. Bij de laatste is de uitgescheiden radio-activiteit direct voor

meting beschikbaar. Bij de gastrointestinale excretie komt daar een tijdsfactor bij, namelijk de passagetijd door de darm. De faeces nu, die in de eerste 24 uur worden geproduceerd, bestaan voornamelijk uit materiaal, dat zich ten tijde van de injectie in de distale darm bevond. Daarom is het denkbaar, gezien het hoge quotiënt op de eerste dag, dat de distale darm een relatief geringere permeabiliteit heeft voor groot-moleculaire PVP, vergeleken met de proximale darm.

3. Een klein deel van de PVP wordt uit de darm teruggeresorbeerd. Dit zijn vooral vrije jodium-atomen en zeer kleine moleculen  $J^{131}$ -PVP (<sup>6 11 20</sup>, hoofdstuk 1, § 2-4; hoofdstuk 2, § 2). Aangezien radioactieve PVP bevattende faeces van de opvolgende dagen langer in het darmlumen verbleven, kon daardoor een grotere hoeveelheid klein-moleculaire PVP geresorbeerd worden, vergeleken met de eerste periode. Dit uit zich in een dalend quotiënt.
4. Zoals gezien, is er, zowel in het maagdarmkanaal als in de nier, een voorkeur voor de uitscheiding van de klein-moleculaire PVP. Hierdoor daalt de serumspiegel van de groot-moleculaire PVP langzamer dan die van de klein-moleculaire PVP. Dit wordt ook weergegeven door de bij alle onderzochte personen gevonden hogere  $T_{1/2}$  van de groot-moleculaire PVP vergeleken met de laag-moleculaire PVP. Vergelijken met de eerste dag, krijgt de darm daarom in de loop der tijd relatief steeds meer groot-moleculaire PVP aangeboden. Ook hierom zal het quotiënt dalen, en op den duur een waarde van 1.0 bereiken, of nog lager. De uitscheiding kon niet lang genoeg gevolgd worden om dit te kunnen bevestigen.

Overigens is de daling van het quotiënt in de loop der dagen ook waargenomen bij de urine-metingen.<sup>2</sup> Welke van de hierbovengenoemde vier mogelijkheden (voornamelijk) in het spel is, is moeilijk uit te maken. Waarschijnlijk spelen meerdere factoren een rol.

Resumerend lijken uit dit onderzoek als belangrijkste de volgende drie conclusies te mogen worden getrokken:

1. Een aantal patiënten met proteïnurie als gevolg van een zogenaamd primair nierlijden heeft een verhoogde gastrointestinale serumewituitscheiding.
2. De oorzaak hiervan lijkt gelegen te zijn in een verhoogde capillaire permeabiliteit in het maagdarmkanaal.
3. Zowel bij normalen als bij patiënten met een proteïnurie is er bij de gastrointestinale uitscheiding van macromoleculen sprake van een zekere mate van selectiviteit.

#### LITERATUUR

- 1 Albert-Recht, F., Doig, A. — Protein-losing enteronephropathy associated with angioneurotic oedema. In: Protides of the biological fluids. Ed. H. Peeters. Elsevier Publishing Company, Amsterdam 1964, p. 209.

- 2 Arisz, L., Hazenberg, B. P., Zanten, A. van, Mandema, E. — Renal excretion of low and high molecular weight polyvinylpyrrolidone (PVP) in patients with proteinuria. In druk.
- 3 Barandun, S., Aebersold, R., Bianchi, R., Kluthe, G., v. Mural, G., Poretti, G. — Proteindiarrhoe. Schweiz. med. Wschr. 90:1458 (1960).
- 4 Barandun, S., Nusslé, D., Witschi, H. P., Buser, F. — Untersuchungen über den Durchtritt von Plasmaproteinen in das Darmlumen bei gesunden Kindern. Schweiz. med. Wschr. 92:316 en 353 (1962).
- 5 Barow, R., Hartmann, F. — Die Ausscheidung freier Aminosäuren im Urin bei Gesunden, Leber- und Nephrosekranken. Dtsch. Arch. klin. Med. 203:260 (1956).
- 6 Bennhold, H., Ott, H. — Proteinverlust in den Verdauungstrakt. Med. Klin. 57:814 (1962).
- 7 Blainey, J. D. — High protein diets in the treatment of the nephrotic syndrome. Clin. Sci. 13:567 (1954).
- 8 Freeman, T., Matthews, C. M. E. — Analysis of the behaviour of  $^{131}\text{I}$ -albumin in the normal subject and nephrotic patient. Strahlentherapie Sonderband 38, 3:283 (1958).
- 9 Hazenberg, B. P., Arisz, L., Zanten, A. van, Mandema, E. — Gastrointestinal excretion of low and high molecular weight polyvinylpyrrolidone (PVP) in patients with proteinuria. In druk.
- 10 Hooft, C., Herpol, J. — Aminoaciduria in the course of lipid nephrosis in children. The influence of ACTH. Acta paediat. 48:135 (1959).
- 11 Jarnum, S. — The  $^{131}\text{I}$ -polyvinylpyrrolidone ( $^{131}\text{I}$ -PVP) test in gastrointestinal protein loss. Scand. J. clin. Lab. Invest. 13:447 (1961).
- 12 Jensen, H., Jarnum, S., Hart Hansen, J. C. — Gastrointestinal protein loss and intestinal function in the nephrotic syndrome. Nephron 3:209 (1966).
- 13 Kluthe, R. — Untersuchungen zur Pathogenese der nephrotischen Hypoproteinaemie. Vortrag Med. Ges. Freiburg am 6-12-1960. Klin. Wschr. 39:554 (1961).
- 14 Kluthe, R., Liem, H. H., Nusslé, D., Barandun, S. — Enteraler Plasmaeiweissverlust („Proteindiarrhoe“) beim nephrotischen Syndrom. Klin. Wschr. 1:15 (1963).
- 15 Kluthe, R., Riebow, B. — Proteindiarrhoe bei experimenteller Nephritis-Nephrose. Klin. Wschr. 40:801 (1962).
- 16 Mc Donagh, Th. J., Gueft, B., Pyun, K., Arias, I. M. — Hypoproteinemia, chylous ascites, steatorrhoea, and protein losing enteropathy due to chronic inflammatory obstruction of major lymphvessels. Gastroenterology 48:642 (1965).
- 17 Milhaud, G., Courvoisier, B. — Appréciation du métabolisme des acides aminés par la chromatographie sur papier. Helv. med. Acta 18:475 (1951).
- 18 Nusslé, D. — Laboratoriumsbefunde bei enteralem Eiweissverlust. Dtsch. med. Wschr. 92:75 (1967).
- 19 Nusslé, D., Barandun, S., Witschi, H. P. — Pertes digestives de protéines et syndrome nephrotique. In: Plasma proteins and gastrointestinal tract in health and disease. Ed. M. Schwartz and P. Vesin. Munksgaard, Copenhagen. 1962 p. 180.
- 20 Ravin, H. A., Seligman, A. M., Fine, J. — Polyvinyl pyrrolidone as a plasma expander. New. Engl. J. Med. 247:921 (1952).
- 21 Schultze, H. E., Heremans, J. F. — Molecular biology of human plasma proteins. Vol. I. Elsevier publishing company. Amsterdam 1966.

- 22 Scriver, C. R. — Hereditary aminoaciduria. In: Progress in medial genetics vol. II. p. 83 ev. Ed. A. G. Steinberg and A. G. Bearn. Grune & Stratton, New York & London, 1962.
- 23 Strohmeyer, G., Petersen, F., Martini, G. A. — Die Diagnostik der exsudativen Enteropathie mit radioactivem PVP. In: Radioisotope in der Gastroenterologie. Ed. G. Hoffmann. F. K. Schattauer-Verlag. Stuttgart 1967 p. 241.
- 24 Vermeer, G. — Relatieve klaring van een aantal eiwitten in de urine bij verschillende vormen van proteinurie. Academisch proefschrift, Groningen, 1966.
- 25 Witschi, H. P., Hügli, H., Barandun, S. — Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der postirradiativen exsudativen Enteropathie. Schweiz. med. Wschr. 92:866 (1962).
- 26 Woolf, L. I., Giles, H. McC. — Urinary excretion of amino-acids and sugar in the nephrotic syndrome. Acta paediat. 45:489 (1956).

IMMUNOCHEMISCH ONDERZOEK VAN EEN AANTAL  
JEJUNUMSAP-MONSTERS

§ 1. Literatuuroverzicht

Zoals in hoofdstuk 1 besproken, zijn in vele lichaamsvloeistoffen serumeiwitten gevonden. Het aantonen in darmsap van met radio-actief jodium gemerkte serumeiwitten, die intraveneus werden gegeven, zal op deze plaats verder niet worden besproken. Ook zullen hier buiten beschouwing blijven de resultaten van meconiumonderzoek, van rectumslijmonderzoek, en de bij dierproeven verkregen resultaten. Ter inleiding op het eigen onderzoek wordt alleen een samenvatting gegeven van hetgeen met immunologische methoden gevonden werd aan serumeiwitten in jejunumsap.

Gordon e.a. (1959)<sup>4</sup> en Holman e.a. (1959)<sup>6</sup> waren de eersten, die in dunne-darmvloeistof albumine, respectievelijk albumine, gammaglobuline en nog andere, niet nader geïdentificeerde serumeiwitten, aantonden. Het meeste werk in dezen werd echter wel verricht in de kliniek van Riva. Hierover werd vooral gepubliceerd door Barandun e.a.,<sup>1,2</sup> Nusslé e.a.,<sup>8,9</sup> en Witschi e.a..<sup>15</sup> Met behulp van de dubbel-diffusietechniek in agar volgens Ouchterlony onderzochten zij middels een Miller-Abbott-tube verkregen monsters maag-, jejunum- en ileumvloeistof, alsook meconium en faeces bij patiënten zonder verhoogde gastrointestinale serumeiwituitscheiding. Voor wat betreft jejunumvloeistof werden steeds albumine en „gammaglobuline” gevonden, in een aantal gevallen ook pre-albumine, alfa-2-macroglobuline, IgA, IgM en transferrine, sporadisch fibrinogeen. In de meeste gevallen was echter, ook in geconcentreerd jejunumsap, de precipitatielijn van albumine, evenals die van alfa-2-macroglobuline nauwelijks te zien. De lijnen van IgM, transferrine en fibrinogeen, als deze al aanwezig waren, waren altijd nauwelijks zichtbaar. De lijnen in ileumsap waren in het algemeen duidelijker, en waren veelal ook in meer verdund sap nog te zien. Dit hoeft echter niet te betekenen, dat de eiwituitscheiding hier hoger is; de proteolyse kan op dit niveau zeer wel minder snel verlopen. Door bovengenoemde onderzoekers werden nooit lipoproteïnen gevonden. De bij enkele patiënten met verhoogde gastrointestinale serumeiwituitscheiding onderzochte monsters lieten geen duidelijke kwalitatieve verschillen zien in vergelijking met de controlepersonen.

Bij onderzoek van ongeconcentreerd jejunumsap van een patiënt met constrictieve pericarditis werden albumine, alfa-2-haptoglobine, alsmede sporen transferrine en gammaglobuline gevonden, na concentreren ook alfa-2-lipoproteïne.<sup>10</sup>

Voor wat betreft kwantitatieve bepalingen, deze zijn, voor zover bekend, slechts gedaan door Chodirker en Tomasi (1963),<sup>3</sup> en wel alleen voor IgG en IgA. Weliswaar bleek het gemiddeld IgG-gehalte hoger dan het gemiddeld IgA-gehalte in 6 jejunumsap concentraten, doch het quotiënt IgG/IgA, dat in serum 8 bedroeg, was hierin 3.8. Relatief bevatte het jejunumsap dus meer IgA dan serum.

Uit onderzoek van rectumslijm is gebleken, dat in vergelijking met serum de hoeveelheid albumine lager is, en dat er zich meer alfa-, beta- en gammaglobulinen in bevonden.<sup>12 13</sup> Daaruit te concluderen,<sup>11</sup> dat de verschillende serumeiwitten niet gelijkelijk voor degradatie gevoelig zijn, is onzes inziens echter niet geheel juist. Immers voor wat betreft de gammaglobulinen kan lokale produktie (zie hoofdstuk 5) daartoe zeer wel hebben bijgedragen.

Uit bovenstaande blijkt, dat vele serumeiwitten in dunne-darmsap zijn aangetoond. Van hun onderlinge verhouding in vergelijking met het serumeiwitpatroon is echter niets bekend, behalve voor het IgA. Uit het óók vinden van groot-moleculaire serumeiwitten is meermalen geconcludeerd, dat deze eiwituitscheiding niet selectief zou zijn.<sup>7 11</sup> Deze conclusie is onzes inziens echter op grond hiervan, daar geen eiwitklaringen werden verricht, niet te trekken.

Doel van het onderzoek van een aantal jejunumsap monsters was, na te gaan, of er een bepaald patroon bestond in de onderlinge verhouding van enkele hierin voorkomende serumeiwitfracties. In dat geval zou misschien informatie kunnen worden verkregen over een eventueel bestaand „molecular sieving effect”. Het onderzoek werd verricht door het bepalen van plasma/jejunumsap-ratio's van een aantal serumeiwitten.

## § 2. *Onderzoek*

### 1. **Materiaal en methode**

Onderzoek van middels intubage verkregen jejunumsap werd verricht bij 26 patiënten. \* Leeftijd, geslacht en klinische diagnose zijn vermeld in tabel 4-1. In principe werd de door de groep van Riva aangegeven methodiek gevolgd.

Uitgegaan werd van een dubbelkanalige Miller-Abbott-tube. Deze werd aanvankelijk ongewijzigd gebruikt. Hiermede werden de patiënten 1 tot 9 onderzocht. Daar deze sonde echter alleen distaal een afsluitende ballon heeft, treedt bijmenging van darmsap op met vloeistoffen, die van hoger niveau afkomstig zijn, zoals gal, pancreassap en maagsap.

---

\* Bij deze intubages werd veel hulp verkregen van mejuffrouw Zr. A. Oosterwoud.

Vervolgens werd een tweede ballon aan de sonde bevestigd op plus-minus 35 cm. afstand proximaal van de originele ballon, en middels een opening in de slang in verbinding gebracht met het kanaal, waarmee de distale ballon wordt geïnsuffleerd. Met deze gemodificeerde slang werden de patiënten 10 tot 18 onderzocht. Bij de patiënten 19 tot 26 werd deze zelfde sonde gebruikt, evenwel met weglaten van de distale ballon. De plaats van de proximale ballon werd gemarkeerd met een loodje. Aangezien de afstand orificum nasi — flexura duodeno-jejunalis varieert van 64-100 cm.<sup>5</sup> was niet de gehele lengte van de Miller-Abbott-tube nodig, waarom deze werd ingekort tot 160 cm.

De sonde werd bij de tenminste 12 uren nuchtere patiënt via de mond ingebracht, tot de punt in het pyloruskanaal lag. Zo nodig werd, als de pylorus niet spontaan in enige uren gepasseerd was, 1 ampul métoclopramide (Primpéran<sup>®</sup>) intraveneus toegediend. Als de sonde door de darmperistaltiek zo ver was voortgestuwd, dat de proximale ballon voorbij de flexura duodeno-jejunalis gelegen was, werd deze aan de mond gefixeerd. De sonde werd dan doorgespoeld met een fysiologische zoutoplossing, die op lichaamstemperatuur was gebracht, en waaraan Trasylol<sup>®</sup> was toegevoegd. Daarna werden de ballonnen geïnsuffleerd zodanig, dat de patiënt geen buikkrampen kreeg, in het algemeen tot een druk van ongeveer 100 cm. water. Dit geschiedde met 2 onderling verbonden kolven water, die in de hoogte verstelbaar waren, zodat de druk variabel was. Darmsap werd opgezogen met behulp van een systeem als bij continue zuigdrainage gebruikelijk, onder een druk van —10 tot —20 cm. water, onderhouden met een Stedman-pompje. Het darmsap werd opgevangen in een glazen receptaculum, waarin zich 5.000 E. Trasylol<sup>®</sup> bevond. Dit receptaculum was geplaatst in smeltend ijs. De eerste 10 tot 20 ml., die werden opgezogen, werden weggegooid wegens verdunning met spoelvloeistof. Zodra een hoeveelheid darmsap van 10 tot 20 ml. was verkregen, werd dit diepgevroren in vloeibare lucht, en vervolgens bewaard op —20° C.

De verdere bewerkingen van het darmsap vonden steeds plaats bij 4° C. in de koude kamer. Eiwitklaringen werden bepaald met behulp van de dubbeldiffusietechniek in agar volgens Ouchterlony, ongeveer op de wijze, waarop ook eiwitklaringen in de urine worden verricht.<sup>14 \*</sup> Een voorbeeld, in dit geval een albumineklaring betreffend, wordt gegeven in figuur 4-1. Het anti albumine antiserum, het anti transferrine antiserum, en de specifieke anti immuunglobuline antisera werden in eigen productie bij konijnen opgewekt\*\*, de overige antisera werden betrokken van de Behring-Werke. Agarplaten werden op de gebruikelijke wijze vervaardigd, echter werd er kort voor het uitgieten Trasylol<sup>®</sup> door verwerkt, 2.500 E. per 50 ml. agar. De platen werden na 48 uren diffusie

---

\* Bij de clearance-bepalingen werd hulp ondervonden van de analisten, de dames F. J. Mellema en A. Froma.

\*\* De antisera werden gedeeltelijk gemaakt door Drs. C. J. Russchen en Drs. L. Arisz.

in de koude kamer afgelezen. Klaringen werden berekend voor pre-albumine, albumine, transferrine, alfa-2-macroglobuline, en de immuun-globulinen IgG, IgA en IgM. Op de eventuele aanwezigheid van lipoproteïnen en in een aantal gevallen ook van ceruloplasmine werd alleen kwalitatief onderzocht. In het algemeen werd het antigeen-gaatje gevuld met 1 druppel van de serum- of darmsapverduunningen of onverdund darmsap. Als een te zwakke precipitatielijns werd verkregen bij het darmsap, kon veelal door 2, 4 of 8 druppels te gebruiken, een goede precipitatielijns worden verkregen, hetgeen dus gelijk staat met een concentratie van 2 tot 8 maal. Indien ook dan nog geen precipitatielijns werden verkregen, werd het darmsap tot ongeveer 32 maal geconcentreerd middels negatieve drukdialyse in een Visking-tube no. 8/32 inch.

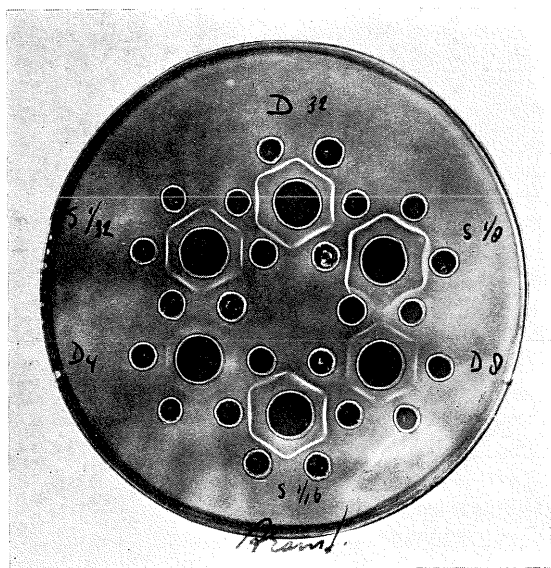


Figure 4-1. Example of a transferrin-clearance determination. The six larger centre-holes are filled with dilutions of serum (S) or jejunal fluid (D). The smaller holes with dilutions of the anti-serum. In this case 32-fold concentrated jejunal fluid dilution corresponds with serum dilution 1/16.

Teneinde enig inzicht te krijgen in de waarde van de gevolgde methode werd van drie patiënten een gedeelte van het darmsap gekoeld in Trasylol<sup>®</sup> opgevangen, en een ander deel gekoeld zonder Trasylol<sup>®</sup>. Met deze twee monsters en met een fysiologische zoutoplossing als controle werd serum gedurende 2 uren geïncubeerd, zowel op 4° C. als op kamertemperatuur.

## 2. Resultaten

Bij bewerken van het serum, dat op kamertemperatuur geïncubeerd was met darmsap zonder Trasylol<sup>®</sup>, bleken in de dubbel-diffusietechniek



in agar de precipitatielijnen praktisch verdwenen te zijn. De titers waren eveneens sterk verlaagd, als met Trasylol<sup>R</sup>-bevattend darmsap was geïncubeerd.

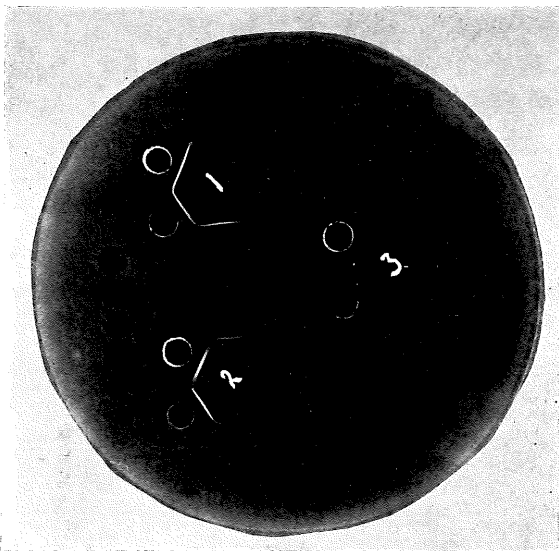


Figure 4-2.

Centre-hole 1: serum incubated with saline, 2 hours, 4° C.

Centre-hole 2: serum incubated with jejunal fluid with Trasylol<sup>R</sup>, same circumstances.

Centre-hole 3: serum incubated with jejunal fluid without Trasylol<sup>R</sup>, same circumstances.

Smaller holes: anti-transferrin antiserum dilution.

Trasylol prohibits degradation only partially.

Ook als in de koude was geïncubeerd, waren nog maar zeer zwakke precipitatielijnen te zien bij het met darmsap geïncubeerde serum. Bevatte dit darmsap Trasylol<sup>R</sup>, dan waren de titers duidelijk nog verlaagd ten opzichte van het met fysiologische zoutoplossing geïncubeerde serum (figuur 4-2).

Bij onderlinge vergelijking van de verschillende serumeiwitten bleken in deze proefopstelling vooral van albumine en transferrine de antigene eigenschappen snel terug te lopen. De titers van IgA en vooral van IgM gingen het minste achteruit.

De resultaten van de verschillende klaringen worden gegeven in tabel 4-1. Zij werden uitgedrukt in percentages van de pre-albumineklaring, daar dit eiwit constant aantoonbaar was, en duidelijke precipitatielijnen gaf. De patiënten 14, 15 en 25 werden in hoofdstuk 2 § 4 vermeld respectievelijk als nummer 10, 1 en 2. Een plusteken onder lipoproteïne of ceruloplasmine wil zeggen, dat het betreffende eiwit aantoonbaar was, een minteken, dat dit niet het geval was in tot maximaal 32 maal geconcentreerd jejunumsap.

patient number	sex	age	diagnosis	pre-alb.	alb.	transf.	alpha-2M	gamma-globulins			lipo-proteins			cerulopl.
								G	A	M	alpha-1	alpha-2	beta	
1	M	19	periodic fever?	100	<5	<5	17	—	1600	1600	—	—	—	
2	M	64	hypertension, diab. mell.	100	<5	—	—	<5	3200	1600	—	—	—	
3	M	54	pheochromocytoma?	100	—	—	12½	50	530	2120	+	+	+	
4	F	65	pyelonephritis	100	—	—	—	—	265	6400	—	—	—	
5	M	52	pulm. carc.	100	—	40	16½	—	—	600	—	—	—	
6	M	50	hypertension, proteinuria (S) tr - 1.5 gm/day	100	—	<5	33	25	100	400	+	+	+	
7	M	63	hypertension	100	—	<5	25	50	400	800	+	+	+	
8	M	44	hypert., chron.glom.neph. proteinuria (N-S) 1.5-6 gm/day	100	—	—	5	—	600	1200	+	+	+	
9	F	19	reg. enteritis	100	—	—	16	—	750	750	—	—	—	
10	F	20	rheum. arthritis	100	140	240	50	190	300	130	—	+	+	
11	M	26	CNSLD (chron. bronchitis)	100	150	75	75	100	600	400	—	—	—	
12	M	26	broncho-pneumonia	100	100	75	37½	50	265	100	+	+	+	
13	M	71	mult. myeloma (IgA)	100	12½	100	50	—	3200	1600	—	—	—	
14	M	58	P.L.E., lymphangiectasia	100	—	75	50	+	130	100	+	+	+	+
15	F	62	P.L.E., congestive heart failure	100	<5	16	33	+	200	400	+	+	+	
16	M	62	beri-beri	100	<5	<5	6	6	200	200	+	+	+	+
17	M	34	hypertension	100	—	—	—	<5	530	400	—	—	—	+
18	M	46	CNSLD (chron. bronchitis)	100	<5	—	25	<5	1600	1600	—	—	—	+
19	F	40	observation	100	25	25	50	33	800	200	+	+	+	+
20	F	62	observation	100	<5	6	50	6	400	200	+	+	+	+
21	M	42	ankylosing spondylitis	100	100	50	100	25	1600	1600	—	—	—	+
22	F	54	observation	100	12	16	50	25	3200	400	+	+	+	+
23	F	38	hypochr. anemia	100	16	50	50	33	1600	800	—	—	—	—
24	M	66	observation	100	<5	6	<5	<5	800	260	+	+	+	+
25	F	49	P.L.E., allergic diarrhoea	100	<5	6	—	<5	800	200	—	—	—	+
26	F	25	profil. glom. neph. proteinuria, (N-S) 6-8 gm/day	100	12½	25	50	12½	400	100	—	—	—	

Table 4-1. Sex, age and clinical diagnosis of 26 patients, in which jejunal fluid was investigated with the double-diffusion method of Ouchterlony. Protein clearances as percentages of the pre-albumin clearance (used as 100 percent value), are given for albumin, transferrin, alpha-2-macroglobulin, and the immunoglobulins G, A and M. The presence of lipo-proteins and ceruloplasmin is determined only qualitatively.

### 3. Bespreking

Het onderzoek van jejunumsap op het vóórkomen van serumeiwitten, vooral kwantitatief, bleek gepaard te gaan met vele moeilijkheden. In de eerste plaats voor wat betreft de verzamelmethode. De resultaten, verkregen bij het darmsap, dat opgevangen was met de sonde die alleen een eindstandige ballon had, zijn het minst betrouwbaar, daar bijmenging optreedt met van hoger niveau afkomstige spijsverteringssappen. Daarom werd de slang met de twee ballonnen, waartussen werd afgezogen, gemaakt. Het inbrengen van deze sonde mislukte echter zeer frequent, met name de passage van de proximale ballon door de pylorus nam zeer veel tijd, of gelukte in het geheel niet. Dit laatste deed zich voor bij meer dan de helft der personen, bij wie een poging tot onderzoek werd gedaan. Weglaten van de distale ballon, hetgeen in het verband met het beoogde doel verantwoord leek, gaf betere resultaten. In de tijd, dat deze werd gebruikt, kwam ook de métoclopramide ter beschikking, hetgeen somtijds goed voldeed als de passage van de pylorus niet gelukte wegens te geringe spontane peristaltiek.

De geïnsuffleerde ballonnen bezorgden de patiënten geen klachten, mede omdat door het gekozen systeem de druk niet gefixeerd was. De afsluitende functie leek redelijk te zijn. Een aantal patiënten kreeg direct na insufflatie van de ballonnen karmijnrood per os, doch verkleuring van het darmsap in de verzamelperiode werd niet, of soms maar voor een spoortje, gezien. Het jejunumsap was meestal zeer lichtgeel, soms donkerder geel gekleurd. De hoeveelheid, die in 2 tot 3 uren werd verzameld, varieerde van 25 tot 80 ml., met een pH van 6.8 tot 7.2.

Uit de inleidende experimenten betreffende de methodiek is wel gebleken, dat de toevoeging van Trasylol<sup>®</sup> direct bij het opvangen van darmsap, en het bewerken van het materiaal in de koude kamer beide essentieel zijn. Tevens echter, gezien de gedaalde titers, dat het ook dan nog niet mogelijk was, de werking van proteolytische fermenten geheel te onderdrukken. Overigens is de interpretatie van deze gegevens ook daarom moeilijk, omdat het darmsap, waarmede werd geïncubeerd, ook als er geen Trasylol<sup>®</sup> werd gebruikt, zelf nog geringe hoeveelheden serumeiwit bevatte.

Bij de patiënten 1 tot 9 valt vooral op, dat albumine en transferrine meestal niet aantoonbaar waren, voorts, dat de IgM-klaring hier, op één uitzondering na, steeds gelijk of hoger was, dan de IgA-klaring. Bij de patiënten 10 tot 26 werd van albumine slechts tweemaal, van transferrine driemaal geen precipitatielijng gezien; in al deze gevallen was het darmsap tot 32 maal ingedikt. Hier was, met uitzondering van patiënt 15, de IgM-klaring steeds lager of gelijk aan de IgA-klaring. Gezien het verschil in verzamelmethode, gebruikt bij de groep patiënten 1 tot 9, respectievelijk de groep patiënten 10 tot 26, zou dit verschil zeer wel het gevolg kunnen zijn van een relatief sterker degradatie van de uitgescheiden serumeiwitten in de eerste groep. Dit komt overeen met de gegevens, verkregen bij de inleidende experimenten.

Opvallend is de bij praktisch alle onderzochte personen gevonden

hoge klaring van de immuunglobulinen A en M, met name van IgA. Dit komt overeen met de bevindingen van Chodirker en Tomasi (1963).<sup>3</sup> Jejunumsap vormt dus geen uitzondering op de regel, dat in vrijwel alle andere lichaamsvloeistoffen dan serum, een sterke uitscheiding van IgA plaats vindt (hoofdstuk 1). Op de oorzaak hiervan wordt in hoofdstuk 5 nader ingegaan.

Ook uit dit onderzoek blijkt, dat zowel groot- als klein-moleculaire serumeiwitten in het maagdarmkanaal, in casu het jejunum worden uitgescheiden. In tegenstelling tot hetgeen de groep van Riva vermeldt, vonden wij ook lipoproteïnen, en wel in ongeveer de helft van het onderzochte materiaal. De drie patiënten met een verhoogde gastrointestinale serumeiwituitscheiding hadden, vergeleken met de anderen, geen duidelijk veranderd serumeiwitpatroon in het jejunumsap, hetgeen in overeenstemming is met de bevindingen van de Bernse groep.

De belangrijkste conclusies, die uit dit onderzoek getrokken mogen worden, lijken de volgende te zijn:

1. Serumeiwitten worden bij normale personen in het jejunum uitgescheiden, ook die met een hoog moleculairgewicht.
2. De snelheid, waarmede de serumeiwitten door degradatie in het darmlumen hun antigene eigenschappen verliezen, is voor de verschillende eiwitten niet gelijk.
3. De uitscheiding van IgA is relatief het grootst.
4. Een meer kwantitatieve benadering als met de hier gevolgde klaringsmethode, is niet goed mogelijk, zodat aldus geen inzicht kan worden verkregen in een eventueel „molecular sieving effect”, daar:
  - a. Een kwantitatieve verzameling van het darmsap zonder enige bijmenging van andere spijsverteringssappen niet mogelijk is.
  - b. Partiële degradatie van de serumeiwitten niet kan worden voorkomen.

#### LITERATUUR

- 1 Barandun, S., Aebersold, R., Bianchi, R., Kluthe, G., v. Muralt, G., Poretti, G., Riva, G. — Proteindiarrhoe. Schweiz. med. Wschr. 90:1458 (1960).
- 2 Barandun, S., Nusslé, D., Witchi, H. P., Buser, F. — Untersuchungen über den Durchtritt von Plasmaproteinen in das Darmlumen bei gesunden Kindern. Schweiz. med. Wschr. 92:316 en 353 (1962).
- 3 Chodirker, W. B., Tomasi, T. B. jr. — Gamma-Globulins: Quantitative Relationships in Human Serum and nonvascular Fluids. Science 142:1080 (1963).
- 4 Gordon, R. S., Bartter, F. C., Waldmann, Th. A. — Idiopathic hypoalbuminaemias, clinical staff conference at the national Institutes of Health. Ann. int. Med. 51:553 (1959).

- 5 Hirsch, J., Ahrens, E. H., Blankenhorn, D. H. — Measurement of the human intestinal length in vivo and some causes of variation. *Gastroenterology* 31:274 (1956).
- 6 Holman, H., Nickel, W. F. jr., Sleisenger, M. H. — Hypoproteinaemia antedating intestinal lesion, and possibly due to excessive serum protein loss into the intestine. *Amer. J. Med.* 27:963 (1959).
- 7 Nusslé, D. — Laboratoriumsbefunde bei enteralem Eiweissverlust. *Dtsch. med. Wschr.* 92:75 (1967).
- 8 Nusslé, D., Barandun, S., Witschi, H. P., Käser, H., Bettex, M., Girardet, P. — Déperdition intestinale de protéines plasmatiques chez l'enfant. *Helv. paediat. Acta suppl.* X vol. 16:1 (1961).
- 9 Nusslé, D., Witschi, H. P., Padlina, G., Barandun, S. — Diagnostic et localisation des pertes de protéines dans le tube digestif par l'analyse immunochimique du contenu gastro-intestinal. In: *Plasma proteins and gastrointestinal tract in health and disease*. Ed. M. Schwartz and P. Vesin. Munksgaard, Copenhagen. 1962 p. 69.
- 10 Posborg Petersen, V., Hastrup, J. — Protein-losing enteropathy in constrictive pericarditis. *Acta med. scand.* 173:401 (1963).
- 11 Schultze, H. E., Heremans, J. F. — *Molecular biology of human plasma proteins*. Vol. I. Elsevier publishing company. Amsterdam 1966.
- 12 Soergel, K. H., Ingelfinger, F. J. — Proteins in serum and rectal mucus of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 40:37 (1961).
- 13 Soergel, K. H., Ingelfinger, F. J. — Composition of rectal mucus in normal subjects and patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 47:610 (1964).
- 14 Vermeer, G. — Relatieve klaring van een aantal eiwitten in de urine bij verschillende vormen van proteinurie. *Academisch Proefschrift*, Groningen, 1966.
- 15 Witschi, H. P., Barandun, S., Nusslé, D. — Entéropathies et deperdition de protéines. *Gastroenterologia*, Basel 98:65 (1962).

## IMMUUNGLOBULINEPRODUKTIE IN DE JEJUNUMWAND

### § 1. Literatuuroverzicht

Het relatief hoge gehalte immuunglobuline-A in darmsap (hoofdstuk 4) en in vele andere lichaamsvloeistoffen (hoofdstuk 1, § 2) deed de vraag rijzen, of dit het gevolg is van een selectief transport van IgA uit serum naar de betreffende vloeistof, dan wel, of dit wordt veroorzaakt door lokale synthese. Met name is dit voor wat betreft speeksel vrij uitgebreid onderzocht, wellicht mede omdat dit gemakkelijk te verkrijgen is.

Het is gebleken, dat tussen IgA uit speeksel en colostrum enerzijds en IgA uit serum anderzijds verschillen bestaan. Speeksel- en colostrum-IgA hebben overwegend de sedimentatieconstante 11S, in tegenstelling tot serum-IgA, waarvoor deze constante voornamelijk 7S is.<sup>17</sup> De loop-snelheid bij elektroforetisch onderzoek van speeksel- en colostrum-IgA is iets geringer dan die van serum-IgA.<sup>16</sup> Serum-IgA gedraagt zich in de ouchterlony-techniek identiek met speeksel- en colostrum-IgA, wanneer een anti serum-IgA antiserum wordt gebruikt. Met anti colostrum-IgA antiserum ontstaat echter een spoor van de precipitatielijn van speeksel- en colostrum-IgA over die van het serum-IgA.<sup>16</sup> Dit betekent, dat serum-IgA tenminste één antigene determinant mist, die beide andere wel bezitten.

Bij onderzoek van de glandula parotis met behulp van anti colostrum-IgA antiserum, dat aan fluoresceïne-isothiocyanaat was geconjugeerd, werd op twee plaatsen fluorescentie gezien: in cellen, gelegen in het interstitium tussen de acini, en in het cytoplasma van de acinuscellen. In laatstgenoemde cellen werd geen fluorescentie waargenomen bij bewerking met geconjugeerd anti serum-IgA antiserum. Als het anti colostrum-IgA antiserum was geabsorbeerd aan serum-IgA werd alleen fluorescentie gezien in de acinuscellen. Tomasi e.a. (1965)<sup>16</sup> concludeerden hieruit, dat IgA in de speekselklier wordt gemaakt. Dit kon door hen worden bevestigd middels autoradiogrammen van immuno-elektroforesen van radio-actieve aminozuren bevattende kweekvloeistof, waarin stukjes parotisweefsel gedurende korte tijd vitaal waren gehouden.

Deze schrijvers onderstelden de mogelijkheid, dat serum-IgA door het klierepitheel wordt veranderd, doordat er een deel aan wordt toegevoegd, alvorens dit wordt getransporteerd naar het lumen. Dit extra deel zou dan de gevonden immunologisch specifieke determinant kunnen zijn. Echter „...this mechanism seems unlikely in view of the lack of

evidence of transport of labelled IgA". Immers, de radio-activiteit die in speeksel werd gemeten na intraveneuze toedoeing van  $J^{131}$ -IgA, bestond uit kleine dialyseerbare moleculen of fragmenten daarvan en/of uit vrij  $J^{131}$ . Transport van intact IgA uit serum naar speeksel kon niet worden aangetoond.

South e.a. (1966)<sup>15</sup> konden speeksel-IgA door behandeling met 2-mercaptoethanol splitsen in twee delen: één deel was immunologisch identiek met serum-IgA, het andere deel, dat overeenkwam met boven beschreven extra antigene determinant,<sup>16</sup> bleek een eiwit dat zich in de immuno-elektroforese gedroeg als een IgA-globuline. Zij noemden dit „transport piece". Dit transport piece was in vrije vorm aantoonbaar in speeksel van patiënten met in serum ontbrekend IgA en bij neonati. Bij normale volwassenen bleek het gewoonlijk niet in vrije vorm voor te komen, doch slechts gebonden aan IgA. Bovendien kon door deze schrijvers na plasma-infusen bij patiënten met een a-gammaglobulinemie een specifiek transport van IgA uit serum naar parotischvloeistof worden aangetoond. Transport van IgG en IgM werd niet gevonden. South e.a.<sup>15</sup> meenden, dat het bereiken van niet voldoende hoge IgA-spiegels in serum door Tomasi e.a.<sup>16</sup> er de oorzaak van was, dat door de laatsten dit transport niet gedemonstreerd kon worden.

Het is uit deze waarnemingen waarschijnlijk, dat 7S-IgA wordt gekoppeld aan een in de acinuscellen gemaakt dragereiwit, transport piece genaamd, waarna het geheel als 11S-IgA in speeksel wordt uitgescheiden. Het hiervoor benodigde 7S-IgA is afkomstig uit twee bronnen: serum-IgA en lokaal gesynthetiseerd IgA.

Bij onderzoek van maag<sup>11</sup> en dunne darm<sup>13</sup> met geconjugeerde specifieke anti immuunglobuline antisera werd fluorescentie in cytoplasma van mononucleaire cellen, voornamelijk plasmacellen, gevonden. Opvallend was, dat het aantal cellen dat met geconjugeerd anti IgA antiserum fluoresceerde veel groter was dan het aantal, dat met geconjugeerd anti IgG- of geconjugeerd anti IgM antiserum fluoresceerde. Het best gedocumenteerd wat dit betreft zijn de publikaties van Crabbé e.a. (1965, 1966),<sup>2,3,4</sup> terwijl hier ook het onderzoek van Eidelman e.a. (1966)<sup>6</sup> genoemd moet worden. De IgA-bevattende plasmacellen bleken zich voornamelijk te bevinden in de lamina propria aan de basis van de villi, minder tussen de crypten. Dezelfde lokalisatie werd gezien, echter in veel geringer aantal en met meer diffuse achtergrondfluorescentie, bij bewerking met geconjugeerd anti IgM antiserum. Het aantal cellen, dat met geconjugeerd anti IgG antiserum fluoresceerde, was minimaal. Opvallend was hierbij de fluorescentie van het interstitium, met name langs de basale membraan van het cilinderepitheel, overeenkomend met het lumen van de kleine vaatjes in het capillaire netwerk. De verhouding van het aantal IgA-bevattende cellen tot het aantal IgG-bevattende cellen bedroeg ongeveer 10 : 1, de verhouding van IgA tot IgM ongeveer 6 : 1. Ook voor duodenum, colon en rectum geldt een dergelijke verhouding.

Specifieke fluorescentie met geconjugeerd anti IgA antiserum werd eveneens gezien in het apicale deel van het cytoplasma van darm-epitheelcellen.<sup>8</sup> De betekenis daarvan is niet duidelijk. Theoretisch zou

het zich in de epitheelcellen bevindende IgA afkomstig kunnen zijn van lokale synthese, van opname vanuit naburige plasmacellen, en van absorptie vanuit het mucosaslijm.

Synthese van eiwitten in een weefsel kan worden onderzocht met behulp van weefselkweken. De biopsieën worden in vitro in een aminozuurmengsel, waarin zich radio-actief-gemerkte aminozuren bevinden, gedurende enige tijd vitaal gehouden. Daarna kunnen nieuw-gesynthetiseerde en dus radio-actieve eiwitten worden aangetoond middels autoradiografie van een immuno-elektroforese van het kweekmedium. Deze methodiek werd aangegeven door Hochwald, Thorbecke en Asofsky (1961).<sup>10</sup> Voor zover ons bekend is bij de mens slechts twee maal op deze wijze de eiwitsynthese in de dunne darm nagegaan, en wel in het ileum.<sup>1</sup> In beide gevallen werd synthese van IgG en IgA, éénmaal ook van IgM gevonden.

Met geringe variaties werden de hierboven beschreven technieken toegepast bij het onderzoek van het jejunum in verband met de in hoofdstuk 4 beschreven resultaten. Daarbij werd gehoopt, een antwoord te verkrijgen op de volgende vraagstellingen:

1. De waarneming van een relatief hoge klaring van IgA en in mindere mate van IgM zou onder meer kunnen berusten op synthese van deze immuunglobulinen in de jejunumwand. De resultaten van het in de literatuur beschreven fluorescentie-onderzoek vormen hiervoor een sterke aanwijzing, doch geen absoluut bewijs. Incorporatie-onderzoek zou een eventuele lokale synthese kunnen bewijzen.
2. In de jongste literatuur is gewezen op het praktisch ontbreken van IgA-bevattende plasmacellen in de jejunumwand bij patiënten met een IgA-deficiëntie en steatorroe.<sup>3,5</sup> Wij wilden nagaan of ook bij de drie patiënten met  $\alpha$ -gammaA-globulinemie, die onderzocht konden worden, geen IgA-synthese meer in het jejunum plaatsvond. IgA-deficiëntie in serum met toch een ongeveer normale hoeveelheid IgA-bevattende plasmacellen in de jejunumwand was onzes inziens niet geheel uitgesloten, gezien de waarnemingen van McFarlin e.a. (1965)<sup>12</sup>. Zij vonden bij vijf patiënten met ataxia teleangiectasia met in het serum ontbrekend IgA, wél IgA in speeksel en bij één van deze patiënten specifieke fluorescentie met geconjugeerd anti IgA antiserum in parotiscoupees.
3. Verwacht werd, dat er bij het te onderzoeken materiaal overeenkomst zou zijn tussen de bevindingen bij immunofluorescentie en autoradiografie. Indien deze overeenkomst inderdaad zou blijken te bestaan, dan kan de vraag naar het al of niet gesynthetiseerd worden van een bepaald immuunglobuline in de darmwand beantwoord worden door fluorescentie-onderzoek alleen.
4. De mogelijkheid van een dubbel-fluorescentie werd onderzocht. Indien met een geconjugeerd antiserum tegen één bepaald immuunglobuline wordt gewerkt, moet een groter aantal gezichtsvelden en coupes worden bekeken, alvorens besloten mag worden tot afwezigheid van



specifieke fluorescentie. Het zou van belang zijn, bijvoorbeeld IgA- en IgG-bevattende plasmacellen in één coupe op verschillende wijzen zichtbaar te kunnen maken. Wordt dan alleen specifieke fluorescentie gezien van IgG-bevattende plasmacellen, dan is meteen vastgesteld, dat IgA-bevattende cellen ontbreken. Een zodanige bewerking heeft ook voordelen bij een eventuele kwantitatieve benadering, omdat dan twee soorten plasmacellen in éénzelfde coupe geteld kunnen worden, en niet in twee opvolgende coupes, die immers nooit geheel identiek zijn.

5. Tenslotte wilden wij onderzoeken, of transport van IgA vanuit serum naar jejunumsap kon worden aangetoond.

## § 2. Onderzoek

### 1. Materiaal en methode

Fluorescentie- en incorporatie-onderzoek op jejunumbiopsieën werd verricht bij zes patiënten, die een normaal immuunglobulinepatroon in het serum hadden en bij wie histologisch in de biopsie geen afwijkingen werden gevonden (patiënten 1-6)\* \*\*. Bij patiënt 6 werd het onderzoek herhaald, nadat hij gedurende twee weken vier gram neomycine per dag per os had gebruikt.

Voorts werden drie patiënten met een dysimmunoglobulinemie onderzocht (patiënten A., B. en C.). Bij patiënt C. waren wij in de gelegenheid ook jejunumsap en speeksel immunochemisch na te zien, terwijl dit onderzoek herhaald kon worden na infusie van plasma. Doel hiervan was na te gaan, of mogelijk aldus aanwijzingen gevonden zouden kunnen worden voor het bestaan van een transport van IgA uit serum naar speeksel en jejunumsap.

Een korte samenvatting van de klinische gegevens van de drie patiënten met dysimmunoglobulinemie volgt hieronder.

Pat. A. \*\*\* H.M. 641.021. Geboren 31-1-1964. Sinds de leeftijd van zes maanden recidiverende infecties, onder meer pneumonieën en otitis media. Bij onderzoek werden gevonden een relatief groot hoofd, een systolische soufflé boven alle ostia en een lever en milt, die beide twee vingers beneden de ribbenboog palpabel waren. Bij laboratoriumonderzoek bleken een hyperchrome anemie, een laag serumijzergehalte, een gestoorde proef volgens Schilling (ook na intrinsic factor toediening en tijdens tetracyclinemedicatie), een verhoogde vetexcretie, alsmede verlaagde serumspiegels van vitamine-B<sub>12</sub> en foliumzuur. Het bèta lipoproteïnegehalte was ongeveer de helft van normaal, het gammaglobulinegehalte bedroeg 4,6 % van het totale serumeiwitgehalte (6.1 g/100 ml.). Het serum-IgG-gehalte was 40 mg/100 ml., dus sterk verlaagd; het serum-IgM-gehalte bedroeg

---

\* De immuunglobulinebepalingen werden verricht door Drs. C. J. Russchen.<sup>14</sup>

\*\* De biopsieën werden histologisch onderzocht door Dr. Ph. J. Hoedemaeker, pathologisch-anatomisch laboratorium (hoofd Prof. Dr. A. Arends).

\*\*\* Wij danken het aan Prof. Dr. J. H. P. Jonxis, het onderzoek bij dit kind te hebben kunnen uitvoeren, en enkele klinische gegevens hier te mogen mededelen.

800 mg/100 ml., hetgeen sterk verhoogd is. IgA was in serum niet aantoonbaar (dat wil zeggen: in ieder geval minder dan 0.01 mg/ml.). Histologisch onderzoek van de jejunumbiopsie leverde normale bevindingen op, met name ontbraken megaloblastaire kenmerken, en was er een normaal aantal plasmacellen. Bij fluorescentie-onderzoek op een liesklier werden wel IgG- en IgM-bevattende plasmacellen gezien, echter geen IgA-bevattende plasmacellen. In ongeconcentreerd speeksel was geen IgA aantoonbaar, bij kwalitatief onderzoek van de faeces werd wel IgA gevonden.

Pat. B.\* Geboren 3-7-1919. Opname in 1957 wegens aspecifiek longinfiltraat. Tevoren was hij steeds gezond geweest. Sinds 1957 recidiverende sputuminfecties, in 1966 pneumococcon-meningitis. Tevens waren er enkele perioden van diarree. In maart 1967 werd een hypogammaglobulinemie gevonden. Tijdens opname eind 1967 wegens een door hemofilus influenzae veroorzaakt sputum infect werd verder onderzoek verricht. BSE 45 mm. Hb-gehalte 14,3 g/100 ml., mH 43 %, leukocyten 14.500 met lichte linksverschuiving. Aantal lymfocyten plusminus 30 %. Totaal eiwitgehalte 6.33 g/100 ml., waarvan albumine 78,8 %, globuline: alfa-1: 2.0, alfa-2: 9,6, bèta 6.7 en gammaglobuline 2.9 % (papierelektroforese). Immunglobulinen A en M waren niet aantoonbaar, het IgG-gehalte bedroeg 8,9 % van normaal. Ook in speeksel was geen IgA aantoonbaar. Resorptie-onderzoek en leverfunctie-onderzoek leverde normale bevindingen op. In het sternum-preparaat werd slechts een zeer sporadische plasmacel gezien met overigens normaal aspect. De jejunumbiopsie toonde een normaal vlokpatroon. Hier en daar werden grote lymfocytenophopingen gezien. Versterkte serum-eiwituitscheiding in het maagdarmlkanaal kon met de  $\text{Cr}^{51}\text{Cl}_3$ -methode niet worden aangetoond.

Pat. C.\*\* H.M. 55.521. Geboren 24-11-1939. Sedert de leeftijd van 9 jaren absences, waarvoor patiënt werd behandeld met myzoline, difantoïne en fenobarbital. Voorts recidiverende luchtweginfecties. Bij fysisch onderzoek werden behoudens trommelstokvingers geen bijzonderheden gevonden. Longfuncties: licht gestoorde vitale capaciteit, normale 1 seconde-waarde. Geen inhalatie-allergie aantoonbaar, geringe hyperreactiviteit. Geen aanwijzingen voor mucoviscidosis. Bronchografisch waren geen bronchiëctasieën aantoonbaar. Het totale serum-eiwitgehalte varieerde van 6.08 tot 6.77 g/100 ml., het gammaglobuline-gehalte bedroeg hiervan 6.3 tot 10.2 %. Bij immuno-elektroforese bleek het IgG-gehalte vrijwel normaal te zijn, het IgM-gehalte verlaagd en IgA totaal afwezig (zie tabel 5-3). Verteringsonderzoek van de faeces, bepaling van de vetuitscheiding met de ontlasting, xylosetest en serum-vitamine-A curve na belasting met vitamine-A leverde normale bevindingen op. In het beenmergpreparaat werden weinig plasmacellen gezien. Deze hadden een normaal aspect.

De uitscheiding van een intraveneus gegeven dosis  $\text{Cr}^{51}\text{Cl}_3$  in de faeces van 4 dagen bedroeg 0.13 %. Er leek dus geen versterkte gastrointestinale serum-eiwituitscheiding in het spel te zijn.

Patiënt C. heeft twee broers en twee zusters. Van twee broers en een zuster konden de immunglobulinespiegels bepaald worden. Deze waren normaal. Ook de ouders van deze patiënt hadden normale immunglobulinewaarden.

---

\* Dr. J. H. M. van Tongeren, gastro-enteroloog, Interne Kliniek, St. Radboud-ziekenhuis te Nijmegen (hoofd Prof. Dr. C. L. H. Majoor) was zo bereidwillig ons de klinische gegevens alsmede een jejunumbiopt van deze patiënt af te staan, waarvoor wij gaarne onze erkentelijkheid betuigen.

\*\* Prof. Dr. N. G. M. Orie gaf toestemming en gelegenheid, het beschreven onderzoek bij deze patiënt te verrichten.

De jejunumbiopsieën werden genomen met behulp van een apparaat voor multipale zuigbiopsieën op ongeveer 15 cm. distaal van de flexura duodeno-jejunalis. De biopsieën bestemd voor het incorporatie-onderzoek werden direct in „opvangmedium” gebracht, de biopsieën voor immunofluorescentie-onderzoek werden direct bevroren en in een cryostaat gesneden.

#### *Incorporatie:*

Het opvangmedium bestond uit 1 ml. TC Medium-199 (Difco), waaraan 9 ml. aqua destillata was toegevoegd, alsmede 0.1 ml. penicilline (200 E/ml.) en 0.005 ml. streptomycine (200 mg/ml.). Dit medium werd met  $\text{NaHCO}_3$  gebracht op pH 7.2.

Het kweekmedium werd samengesteld uit  $\frac{1}{2}$  ml. medium-199, 3.4 ml. aqua destillata, 0.05 ml. penicilline (200 E/ml.) en 0.0025 ml. streptomycine (200 mg/ml.), 0.6 ml. L-isoleucine- $\text{C}^{14}(\text{U})$  (174 mC/mM) en 0.6 ml. L-lysine- $\text{C}^{14}(\text{U})$  (180 mC/mM). Ook hiervan werd de pH op 7.2 gebracht met  $\text{NaHCO}_3$ .

Vanaf het uitnemen van de biopsieën tot en met het kweken werd gewerkt onder steriele condities. De biopsieën werden in het opvangmedium in zo klein mogelijke stukjes gesneden, en met een zuigpipetje gebracht op de wand van twee „roller-tubes”. Aanvankelijk werden deze met behulp van een klein druppeltje serum aan de wand gekit (patiënt 1), later werden de biopsiestukjes zonder meer op de wand gebracht. Per roller-tube werd  $2\frac{1}{2}$  ml. kweekmedium voorzichtig toegevoegd, zodanig, dat zo veel mogelijk biopsiestukjes aan de wand van de roller-tubes bleven kleven. Alvorens de roller-tubes werden afgesloten werd de lucht daaruit verdreven door een mengsel van 95% zuurstof en 5% koolzuur.\* De roller-tubes werden geplaatst in een „roller-drum”, die roteerde met een snelheid van 40 omwentelingen per uur. De incubatietijd in de kweekkamer op 37° C. duurde 24 uren. Het kweekmedium werd dan gedurende 4 dagen in de koude kamer op 4° C. in Visking tube no. 8/32 inch gedialyseerd tegen 1 liter fysiologische zoutoplossing, die elke dag werd verversd. Vervolgens werd de vloeistof drooggevroren, en het restant opgelost in 0.3 ml. fysiologische zoutoplossing.

Een immuno-elektroforese in agar werd gemaakt, door eerst in het antigeengaatje 1 druppel normaal serum te doen, en vervolgens, als dit enigszins was weggediffundeerd, 1 druppel van het kweekmediumconcentraat. \*\* Toevoeging van het dragerserum is nodig, omdat anders wegens onvoldoende eiwitconcentratie geen goede precipitatielijnen worden verkregen. Als antiserum werd gebruikt geit anti totaal-mensen-serum antiserum van Behring-Werke.

---

\* Het maken van de kweekmedia, en het brengen van de biopsiestukjes in de roller-tubes werd verricht door mejuffrouw G. Kuizenga onder leiding van Drs. P. Nieuwenhuis, histologisch laboratorium (Hoofd Prof. Dr. F. J. Keuning).

\*\* De immuno-elektroforeses werden uitgevoerd door Drs. A. van Dalen.

Na drogen van de immuno-elektroforeseplaat werd deze gefotografeerd, en vervolgens werd hiervan een autoradiogram gemaakt op Kodak Royal X Pan film, 1250 ASA.\* De tijd, hiervoor nodig, werd geschat aan de hand van de hoeveelheid radio-activiteit, die in het dialysezakje overbleef na dialyse, uitgedrukt als percentage van de totale activiteit in dialysezakje en dialysevloeistof te zamen. Deze niet dialyseerbare activiteit bedroeg 0.3 % tot 4.0 % van de totale activiteit. Een goed autoradiogram werd verkregen in 2½ tot 5 weken.

Foto's van immuno-elektroforese en autoradiogram werden vergroot, te zamen gemonteerd, en opnieuw gefotografeerd.

### *Fluorescentie*

Van de biopsieën werden cryostaatcoupes gesneden ter dikte van 2-5  $\mu$ . Deze werden op een objectglas gebracht, en met een föhn gedroogd. De preparaten werden dan gespoeld met 0.9 % NaCl en bufferoplossing (fosfaatbuffer 0.01M., pH 7.2). De glaasjes werden vervolgens met een föhn gedroogd, daarna gedurende 30 minuten op 37° C. geïncubeerd met geconjugeerd specifiek anti immuunglobuline antiserum, vervolgens drie maal gedurende ongeveer 5 minuten met buffer gespoeld en gedroogd. Een dekglasje werd opgeplakt met behulp van „Uvinert" (Gurr). De antisera waren geconjugeerd aan rhodamine (RB 200) en/of fluoresceïne-isothiocyanaat.

In een aantal gevallen werd op de coupes een dubbel-fluorescentie uitgevoerd. In één preparaat kan men aldus twee soorten plasmacellen, die verschillende immuunglobulinen bevatten, gelijktijdig waarnemen. Na afspoelen van het eerste geconjugeerde antiserum (het preparaat werd dan langduriger gespoeld dan boven werd aangegeven) volgde incubatie met het tweede geconjugeerde antiserum.\*\*

De coupes werden bekeken in een Reichert Zetopan fluorescentie-microscop met donkerveldcondensor, en gefotografeerd.\*\*\*

### *Verder onderzoek bij patiënt C*

Alvorens de jejunumbiopsie werd verricht, werd eerst jejunumsap verzameld op de in hoofdstuk 4 beschreven wijze. Tevens werd parotis-speeksel verzameld door canuleren van de uitvoergang van de glandula

---

\* De autoradiogrammen en foto's werden vervaardigd door de heer H. R. A. Meiborg, histologisch laboratorium (Hoofd Prof. Dr. F. J. Keuning).

\*\* Het conjugeren der antisera en het maken der fluorescentiepreparaten werd verricht door mejuffrouw A. van der Geest onder leiding van Dr. Ph. J. Hoedemaeker, pathologisch-anatomisch laboratorium (Hoofd Prof. Dr. A. Arends). Dr. Hoedemaeker beoordeelde mede de fluorescentiepreparaten.

\*\*\* De foto's werden gemaakt door de Afdeling Microfotografie (Hoofd J. J. Wachters, patholoog-anatoom).

parotis.\* Na de multipale jejunumbiopsie kreeg patiënt dagelijks twee flessen vers plasma gedurende drie dagen. Vóór, tijdens en na deze infusie werd bloed afgenomen voor onder meer bepaling van de immuunglobulinespiegels, terwijl vóór en na de infusen tevens het plasma- en bloedvolume werden bepaald met behulp van Evans blue en meting van de veneuze haematocriet. De dag volgend op de laatste plasma-infusen werden andermaal jejunumsap en speeksel verzameld. Tenslotte werd nog een bronchusbiopsie verricht.

## 2. Resultaten

De figuren 5-1 tot en met 5-6 geven de resultaten weer van het incorporatie-onderzoek bij de zes normale personen. Bij vergelijking van autoradiogram met immuno-elektroforese valt allereerst op, dat de radio-activiteit zich praktisch uitsluitend bevindt ter plaatse van de precipitatie-lijnen der immuunglobulinen. Slechts in figuur 5-1, die ten opzichte van de andere autoradiogrammen in spiegelbeeld is gefotografeerd, is ook een duidelijke radio-activiteit in de albumine-precipitatielijn zichtbaar. In dit geval waren de biopsiestukjes met behulp van serum aan de roller-tubes gekit.

Op alle autoradiogrammen is zowel een IgA-lijn, als een IgG- en IgM-lijn te zien. De IgA-lijn is steeds het meest duidelijk. IgG- en IgM-lijnen zijn in alle gevallen zeer veel zwakker. Op de originele autoradiogrammen zijn de IgG- en IgM-lijnen in het algemeen iets duidelijker dan op de afgebeelde reproducties, maar ook daar zijn deze zeer aanzienlijk zwakker dan de IgA-lijnen.

Figuur 5-6a en 5-6b zijn de resultaten van de kweken bij dezelfde patiënt, respectievelijk vóór en na 14 dagen neomycine-medicatie. In figuur 5-6a is de IgM-lijn sterker dan de IgG-lijn, voor figuur 5-6b geldt het omgekeerde.

Als controle werd incorporatie-onderzoek verricht op een stukje leverweefsel. De eiwitsynthese is daarin niet zeer actief geweest. Figuur 5-7 laat het autoradiogram zien. In het immuunglobulinegebied is geen enkele activiteit te zien, wel is een duidelijke albuminelijn zichtbaar.

Figuur 5-8 geeft het resultaat weer van het incorporatie-onderzoek bij patiënt A. Ook hier wordt een duidelijke IgA-lijn gezien, een zwakke IgG-lijn en een nauwelijks zichtbare IgM-lijn.

Figuur 5-9, het autoradiogram verkregen bij patiënt B., toont dat geen waarneembare immuunglobulineproductie in de gekweekte biopsie heeft plaatsgevonden.

Figuur 5-10 laat het autoradiogram zien van het incorporatie-onderzoek bij patiënt C. Daarop is te zien, dat er wel IgG-synthese heeft plaats gevonden. Op het oorspronkelijke autoradiogram is een zeer zwak

---

\*De canulering van de uitvoergang van een glandula parotis werd verricht op de afdeling mondheekunde door tandarts U. R. Quast.

Fig. 5-1 to 5-6. Immuno-electrophoresis autoradiography of culture media of normal jejunal biopsies. Figure 5-6a and 5-6b are of biopsies from the same patient, respectively before and after two weeks neomycine therapy. Figure 5-1 is photographed as a mirror image in comparison to the other figures. The IgA line was the most intense in all cases. In figure 5-1 a radioactive albumin line is also visible. This is due to non-specific labelling by radioactive amino-acids of the serum used in fixing the biopsy pieces to the roller tubes. After changing the procedure to avoid using serum, the albumin line disappeared. These experiments demonstrate the synthesis of immunoglobulins in the jejunal wall. Quantitatively the IgA line is the most important.

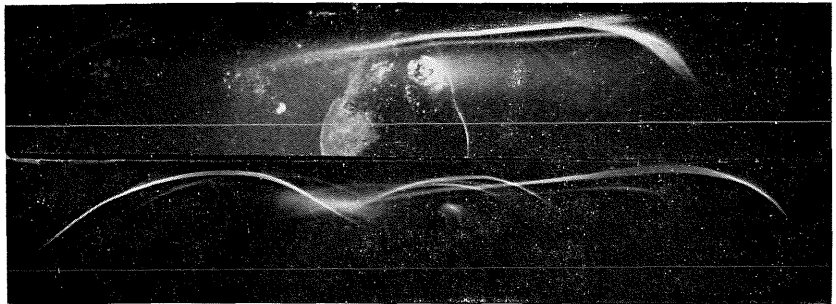


Fig. 5-1

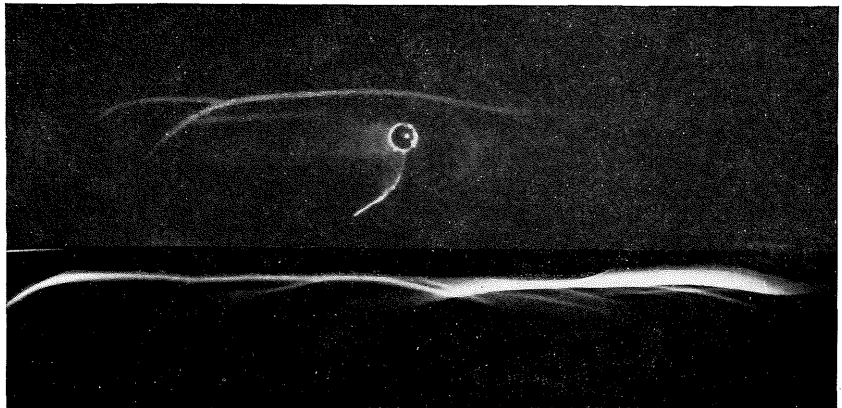


Fig. 5-2

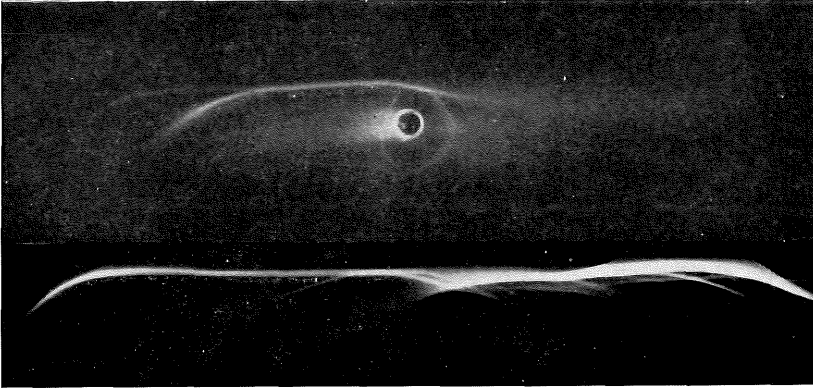


Fig. 5-3

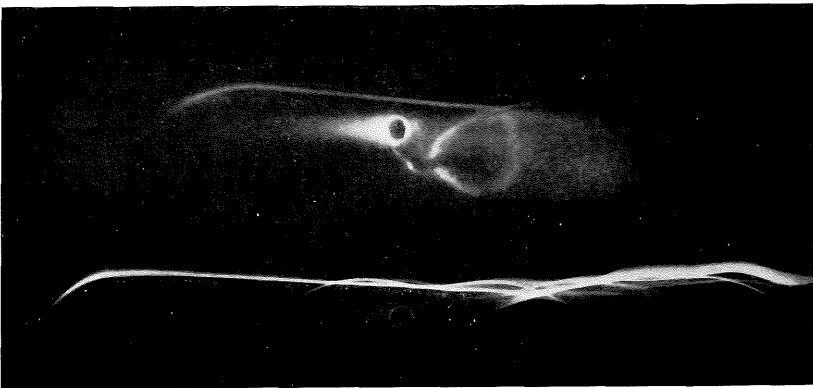


Fig. 5-4

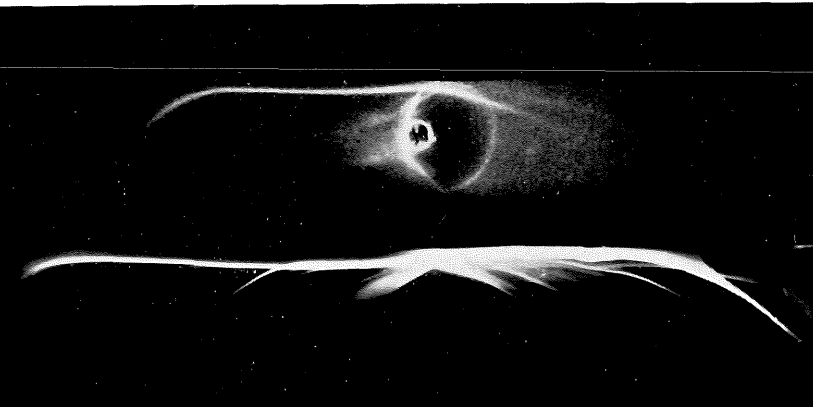


Fig. 5-5

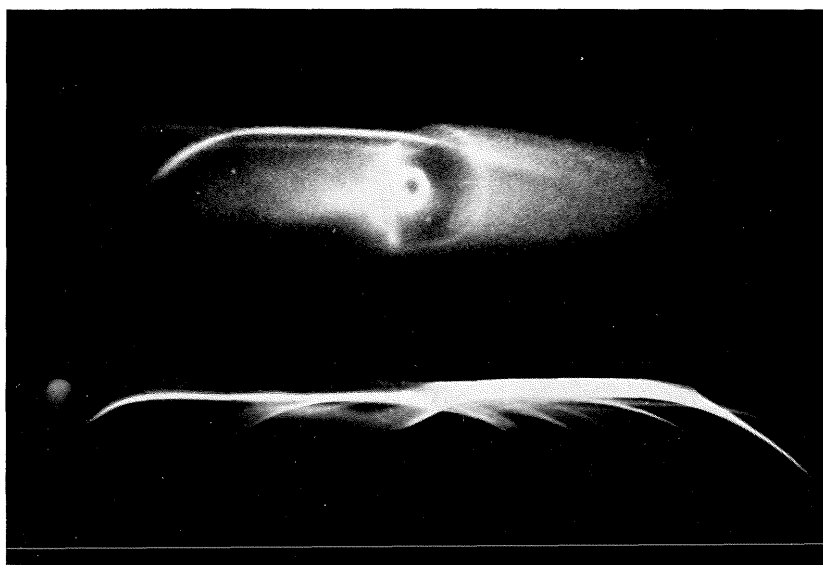


Fig. 5-6a

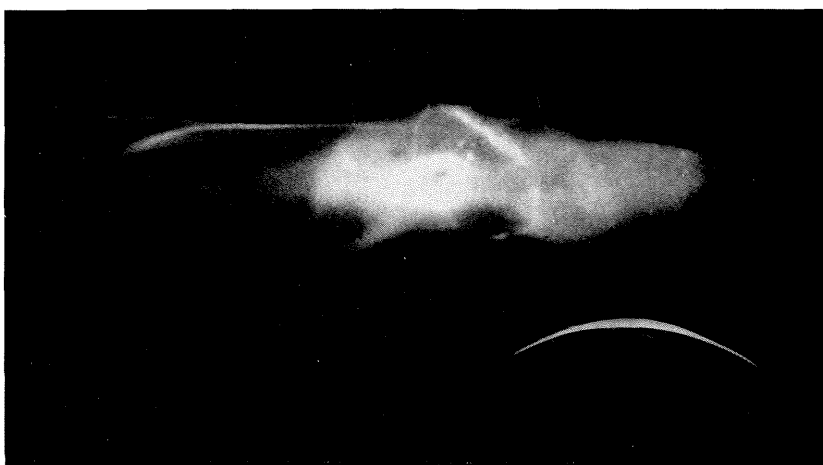


Fig. 5-6b



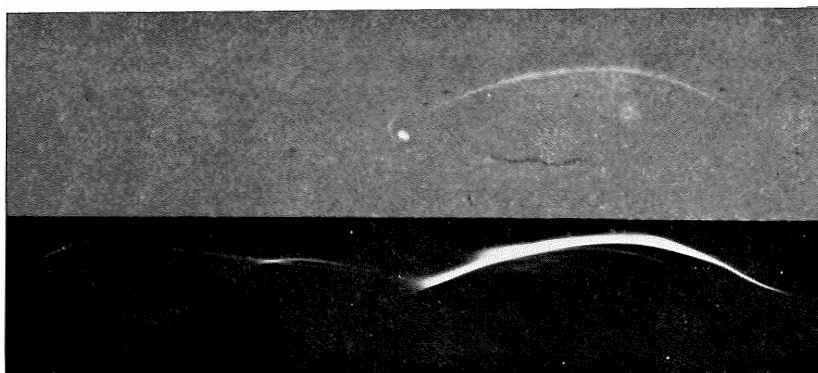


Fig. 5-7. Immunoelectrophoresis autoradiography of a culture medium of a liver biopsy. No synthesis of immunoglobulins appeared to exist. An albumin line is clearly visible.

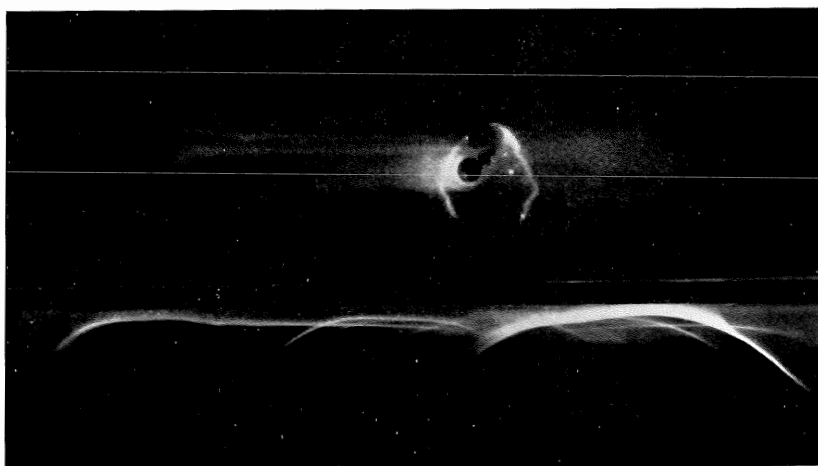


Fig. 5-8. Incorporation experiment on a jejunal biopsy of patient A. with  $\alpha$ -gammaA-globulinaemia, increased serum IgM level and decreased serum IgG level. Normal synthesis of IgA in the jejunal wall.



Fig. 5-9. Incorporation experiment on a jejunal biopsy of patient B., who had no demonstrable IgA or IgM in the serum, the IgG level being less than 10 % of the normal value. No synthesis of immunoglobulins.

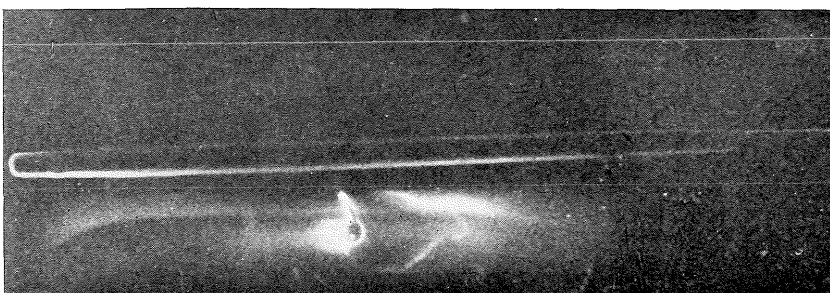


Fig. 5-10. Incorporation experiment on a jejunal biopsy of patient C., who had a normal serum IgG level, a decreased amount of IgM and  $\alpha$ -gammaA-globulinaemia. IgG synthesis is demonstrated. On the original autoradiogram a very faint IgM line was visible, but this line was lost by reproduction. No IgA synthesis was seen. A photograph of the immunoelectrophoresis was not available.

IgM-lijntje te zien, hetgeen verloren is gegaan bij de reproductie. Geen spoor van IgA-synthese was aantoonbaar. Helaas is hier de foto van de immuno-elektroforese mislukt.

Resultaten van immunofluorescentie-onderzoek bij normale controle-patiënten geven de figuren 5-11 en 5-12. Bij fluorescentiefiguren 5-11 behoort het autoradiogramfiguur 5-3. Evenzo zijn figuren 5-12 en 5-5 het resultaat van het onderzoek bij eenzelfde patiënt. Uit deze fluorescentiefoto's komt duidelijk naar voren, dat het aantal IgA-bevattende plasmacellen veel groter is dan het aantal plasmacellen, dat IgM en IgG bevat. Het aantal IgG-bevattende plasmacellen is het geringste.

Figuur 5-13 toont de fluorescentiefoto's verkregen bij patiënt A., en correspondeert dus met figuur 5-8. Het aantal IgA-bevattende plasmacellen leek iets geringer dan normaal, maar was toch duidelijk veel groter

dan het aantal IgM- en IgG-bevattende cellen. Het aantal IgM-bevattende cellen was mogelijk iets toegenomen.

Bij fluorescentie-onderzoek op de biopsie van patiënt B. werd geen specifieke fluorescentie gezien bij onderzoek met geconjugeerd anti IgM- en anti IgG antiserum. Bij bewerking met geconjugeerd anti IgA antiserum leken per coupe één à twee fluorescerende cellen te zien, maar deze waren geen duidelijke plasmacellen.

Figuur 5-14, corresponderend met figuur 5-10, toont de volkomen afwezigheid van IgA-bevattende cellen bij patiënt C. De aantallen IgM- en IgG-bevattende cellen leken niet afwijkend.

Figuren 5-15 tot en met 5-18 tenslotte zijn het resultaat van het onderzoek met de dubbel-fluorescentie-methode. De anti IgA antisera zijn geconjugeerd aan rhodamine (RB 200), de anti IgG-en anti IgM antisera aan fluoresceïne-isothiocyanaat. Figuur 5-15, 5-16 en 5-17 zijn resultaat van onderzoek bij dezelfde patiënt als de figuren 5-12. Figuur 5-18 is het bij patiënt C. verkregen resultaat: rhodamine-fluorescentie van IgA ontbreekt geheel, er is alleen groene fluorescentie van IgM-bevattende cellen.

Tabel 5-1 geeft de hoeveelheden immuunglobulinen weer, die bij patiënt C. werden geïnfundeerd. In totaal kreeg hij dus in drie dagen 32.644 mg. IgG, 4.786 mg. IgA en 1.965 mg. IgM. Het verloop van de serum-immuunglobulinespiegels bij deze patiënt tijdens en na de infusen wordt weergegeven in tabel 5-2. IgM- en IgA-gehalten zijn dus tot normale waarden gestegen door deze infusen.

In tabel 5-3 worden de serumeiwitklaringen, verricht volgens de in hoofdstuk 4 beschreven methode, weergegeven. Vóór de plasma-infusen was in het jejunumsap geen IgA aantoonbaar, ook niet na 40 maal concentreren. Na de infusen werd een zwakke IgA-lijn gevonden (figuur 5-19). De IgA-klaring bedroeg toen 6½ % van de pre-albumineklaring, hetgeen een extreem lage waarde is. In het tot 40 maal geconcentreerde speeksel was vóór noch na de infusen IgA aantoonbaar, evenmin in de geconcentreerde urine. Tijdens de infusen is geen proteïnurie opgetreden. Bij onderzoek van het bronchusbiopt met geconjugeerde antisera werd geen specifieke fluorescentie gevonden.

### 3. Bespreking

Het incorporatie-onderzoek werd volgens een iets andere, door Drs. L. Ruinen en Drs. P. Nieuwenhuis ontwikkelde, methodiek uitgevoerd, dan door Hochwald e.a. (1961)<sup>10</sup> aangegeven. De laatste gingen uit van een aminozuurmengsel, waaraan lysine en iso-leucine ontbraken. Deze twee aminozuren, gemerkt met C<sup>14</sup>, werden door hen daaraan toegevoegd. Door ons werd het complete aminozuurmengsel gebruikt, waaraan de radio-actieve lysine en iso-leucine werden toegevoegd. Dit betekent een lagere specifieke activiteit, maar maakt de procedure veel eenvoudiger.

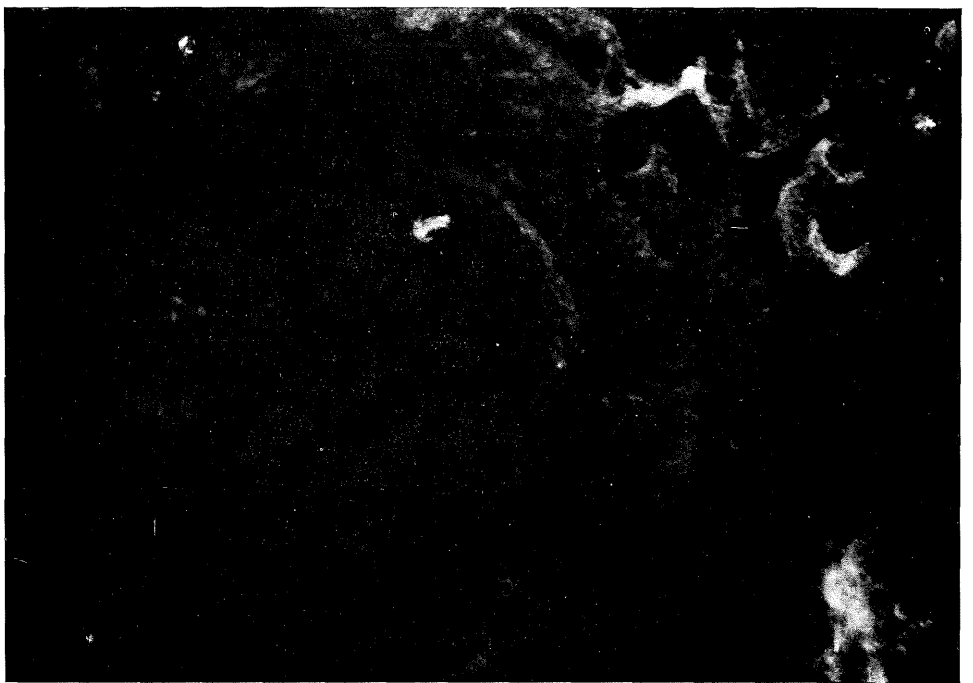


Fig. 5-11a

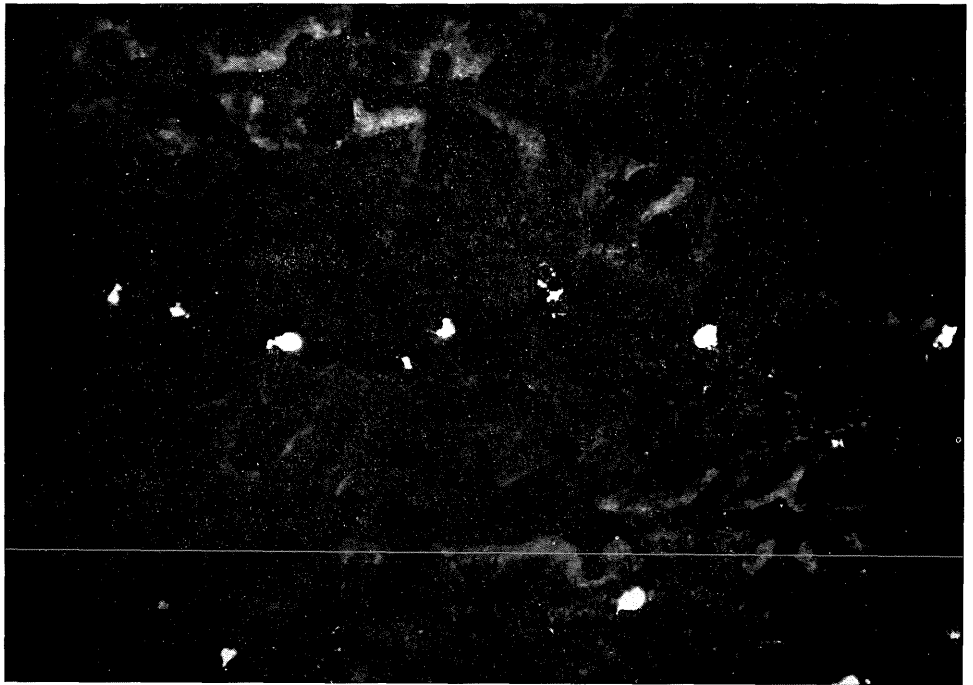
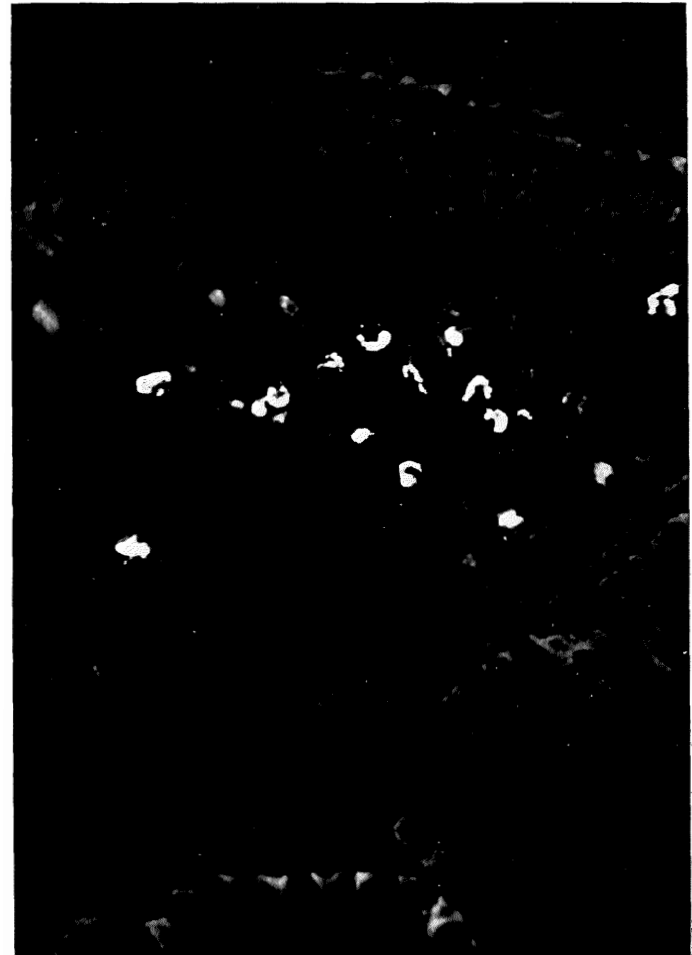


Fig. 5-11b

Fig. 5-11. Fluorescence microscopy of a normal jejunal biopsy, same patient as figure 5-3.

- a: with conjugated anti IgG antiserum
- b: with conjugated anti IgM antiserum
- c: with conjugated anti IgA antiserum

The quantity of fluorescent cells was greatest in (c), least in (a). Fig. 5-11c



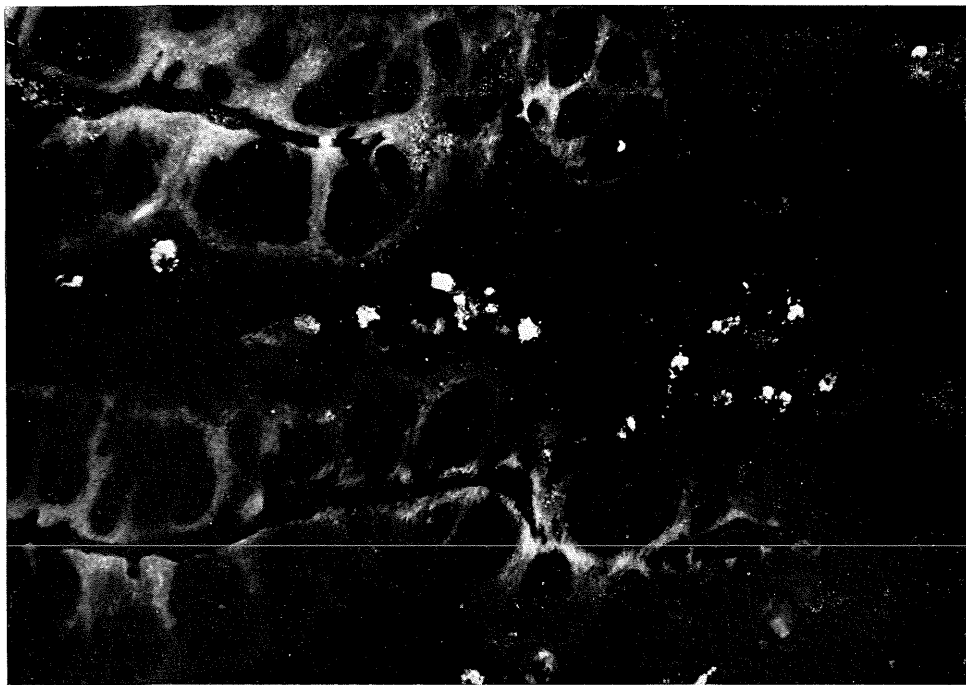


Fig. 5-12b

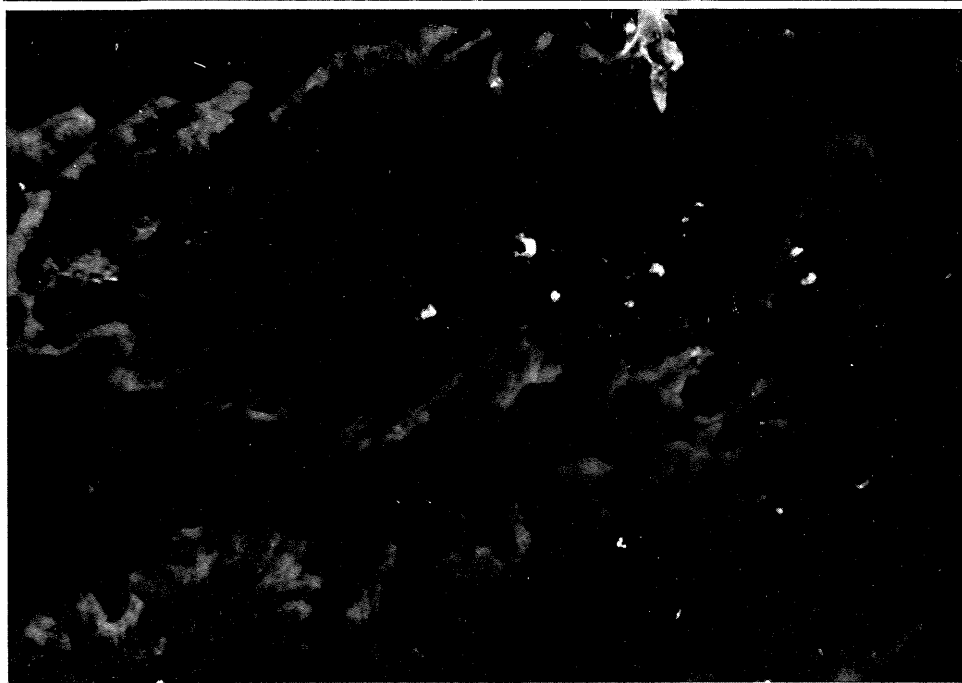


Fig. 5-12a

Fig. 5-12. Fluorescence microscopy of a normal jejunal biopsy. Same patient as figure 5-5. Further description see figure 5-11.

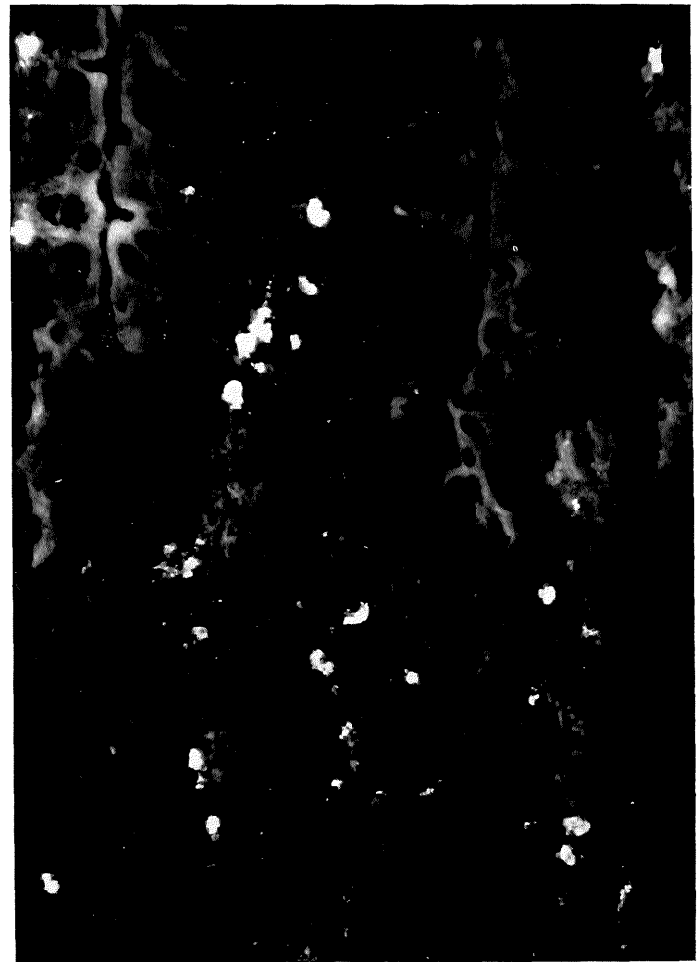


Fig. 5-12c

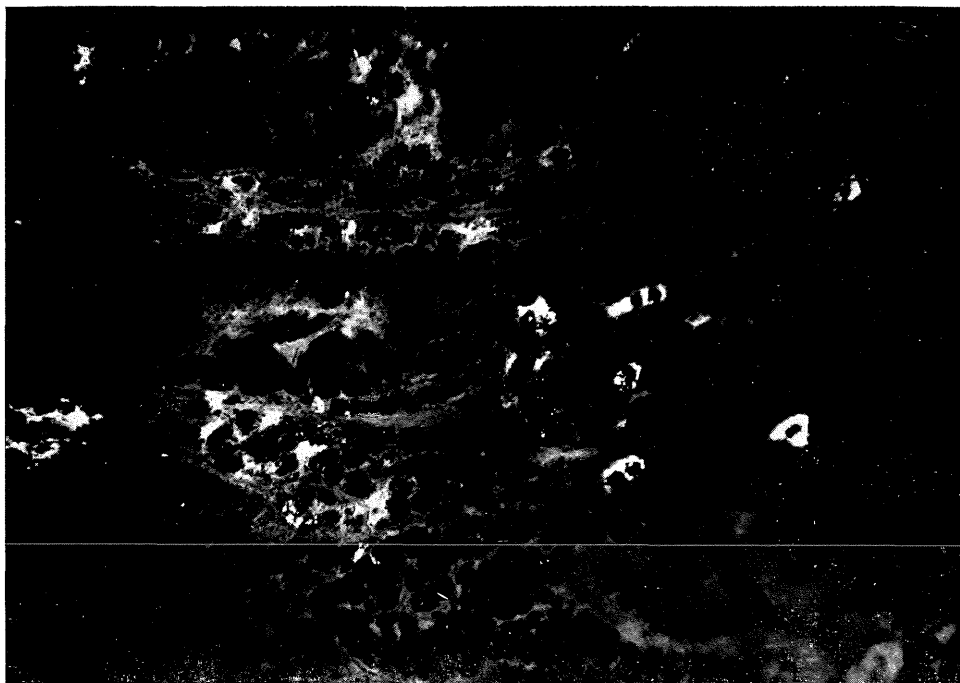


Fig. 5-13b



Fig. 5-13a



Fig. 5-13. Fluorescence microscopy of patient A., corresponding to figure 5-8. The number of IgA containing plasma cells was possibly somewhat decreased. Generally however the picture gave a normal impression.

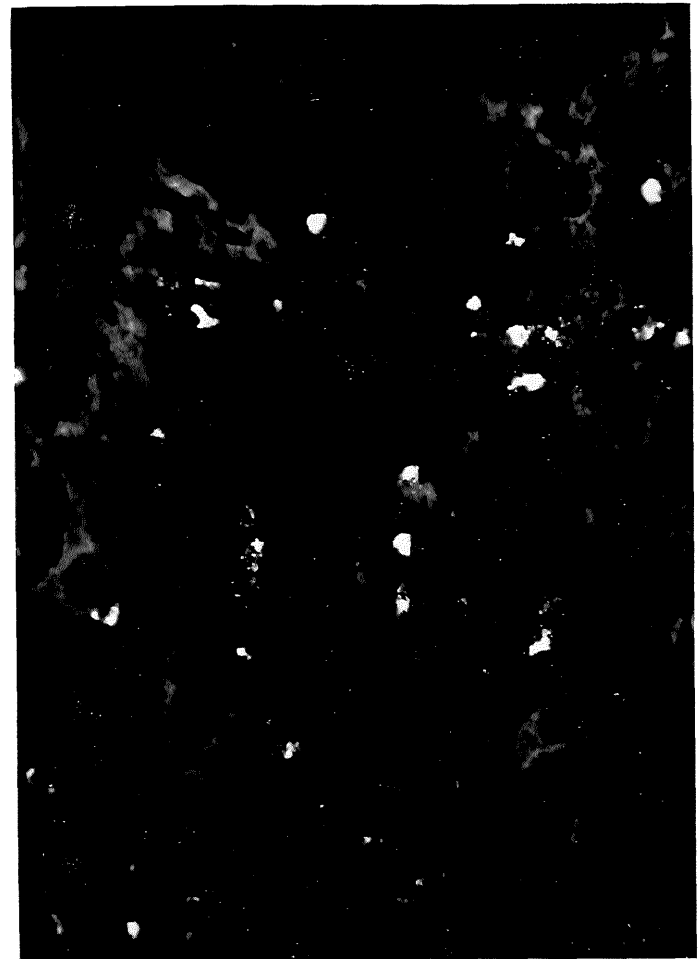


Fig. 5-13c

Fig. 5-14. No specific fluorescence with conjugated anti IgA antiserum in the biopsy of patient C. The difference in comparison with figures 5-11c, 5-12c and 5-13c is clearly demonstrated. The number of IgM and IgG containing plasma cells seemed unchanged. Figure 5-14 corresponds with figure 5-10.

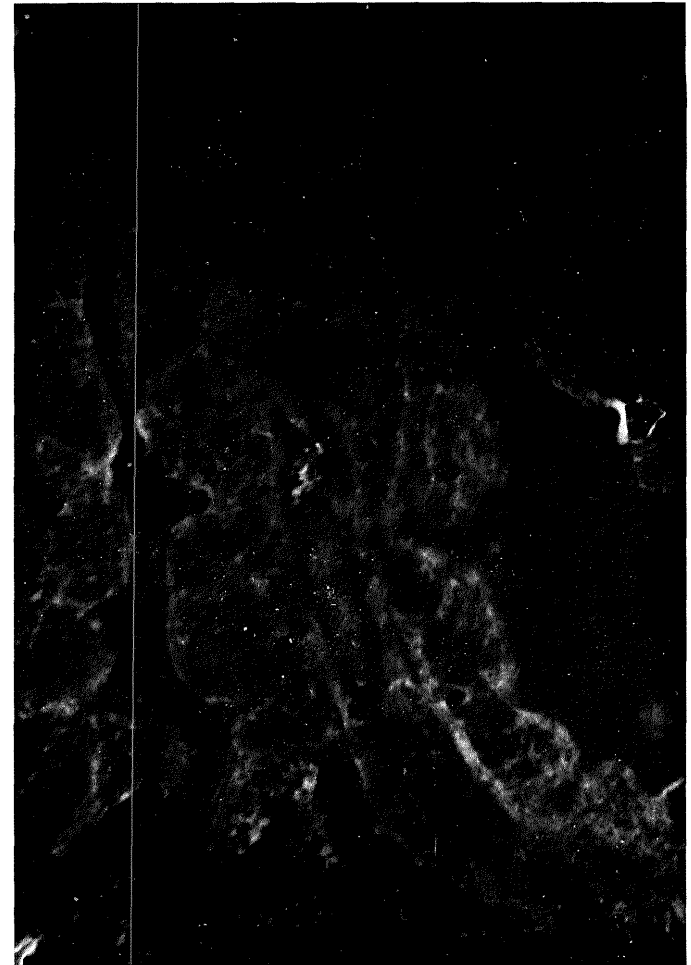


Fig. 5-14

		Level of immunoglobulins (mg/ml)			Amount of immunoglobulins/unit (mg)			Date of infusion
Plasma unit number	Amount of plasma (ml)	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM	IgA	
1	470	11.6	0.9	1.3	5.452	423		29.9.67
2	420	12.3	0.6	2.7	5.166	252	611	29.9.67
3	530	9.6	0.6	1.3	5.088	318	1.134	30.9.67
4	570	9.9	0.6	2.1	5.643	342	689	30.9.67
5	500	11.7	0.6	1.1	5.850	300	1.197	1.10.67
6	550	9.9	0.6	1.1	5.445	330	550	1.10.67
Total amount of infused immunoglobulins (mg)					32.644	1.965	4.786	

Table 5-1. Data on the amounts of immunoglobulins of the plasma, given to patient C.

Sample of jejunal fluid	pre-albumin	albumin	transferrin	alpha-2 macro-globulin	IgG	IgM	IgA	lipo-proteins
1	100	12½	25	16½	80	600	—	—
2	100	12½	25	25	80	600	6½	—

Table 5-3. Immunochemical analysis of jejunal fluid of patient C before (sample 1) and after (sample 2) the infusions with fresh plasma.

Date of determination	Plasma infusions	Level of immunoglobulins (mg/ml)			Plasma volume (l.)	Blood volume (l.)	Serum proteins (g/100 ml)
		IgG	IgM	IgA			
26.9.67					2.2	3.6	5.84
27.9.67							6.20
29.9.67	▲	7.3	0.1	—			6.80
30.9.67	▲	9.3	0.2	0.4			6.71
1.10.67	▲	9.5	0.3	0.7	2.65	4.0	
2.10.67	▲	10.8	0.5	0.8			6.48
4.10.67		11.0	0.5	0.8			
6.10.67		11.9	0.3	0.5			
13.10.67		11.4	0.3	0.3			
20.10.67		11.0	0.2	0.2			
27.10.67		11.0	0.2	0.1			
3.11.67		10.2	0.2	0.1			
Normal values (M ± 2 S.D.)		8.3-18.7	0.3-1.5	0.4-3.5			

Table 5-2. Data on the immunoglobulin levels, plasma- and blood volume, amount of serum proteins and serum gamma globulin of patient C before and after plasma infusions.

Uit de resultaten van het incorporatie-onderzoek bij de normale personen blijkt, dat de radio-actieve aminozuren in de jejunumweefselkweek worden verbruikt bij de synthese van immuunglobulinen. De albuminelijn op het autoradiogram figuur 5-1 is zeer waarschijnlijk het gevolg van aspecifieke hechting van gemerkte aminozuren aan albumine in het serum, dat ter hechting van de biopsiestukjes aan de roller-tubes was gebruikt. In de eerste plaats, omdat albumineproductie in de jejunumwand zeer onwaarschijnlijk is. Een sterker argument echter is, dat in de andere autoradiogrammen, vervaardigd na een kleine wijziging in de methodiek, waarbij toen geen serum meer werd gebruikt om de biopsiestukjes aan de wand van de roller-tubes te hechten, geen albuminelijn meer gevonden werd. Hechting van radio-actieve aminozuren aan zich in het kweekmedium bevindend serumalbumine is ook in de literatuur beschreven.<sup>7</sup>

De duidelijkste en constant aanwezige precipitatielijns is die van het IgA. De meeste radio-actieve aminozuren worden dus verbruikt bij de synthese van het IgA. Het onderzoek heeft daarmee aangetoond, dat bij normale personen weliswaar alle drie immuunglobulinen IgA, IgG en IgM in de jejunumwand worden gesynthetiseerd, maar tevens, dat voornamelijk IgA wordt geproduceerd. Deze waarneming verschilt van die van Tomasi e.a. (1965),<sup>16</sup> die bij eenzelfde onderzoek van de speekselklier alleen IgA-synthese, en voorts een minimale IgG-synthese vonden. Zij spreken niet over IgM-synthese. Asofsky en Thorbecke (1961)<sup>1</sup> stelden in twee kweekexperimenten met menselijk ileumweefsel twee maal IgA- en IgG-synthese vast, doch slechts éénmaal IgM-synthese. Tomasi e.a. (1965)<sup>16</sup> geven niet aan, bij hoeveel personen autoradiografisch onderzoek van speekselklierbiopsieën werd verricht. Daarom is het niet mogelijk te zeggen, of hier orgaanspecifieke verschillen in het spel zijn, dan wel of het hier mogelijk een waarneming betrof bij één patiënt met een toevallig aanwezige IgM-deficiëntie. Ook zou een verschil in gevolgde methodiek oorzaak kunnen zijn van de discrepante resultaten.

Het autoradiogram vóór en na een 14-daagse neomycine-medicatie bij één patiënt liet zien, dat de IgA-synthese door deze therapie niet duidelijk was beïnvloed.

Bij het fluorescentie-onderzoek op normale jejunumbiopsieën vonden wij in overeenstemming met de in paragraaf 1 genoemde literatuur eveneens overwegend IgA-bevattende plasmacellen. Wij hebben niet als de Leuvense groep getracht, de aantallen plasmacellen te kwantificeren. Vooralsnog lijkt alleen klinische betekenis gehecht te kunnen worden aan een totaal ontbreken van een bepaalde soort plasmacellen.

Teneinde een eventueel kwantificeren te vergemakkelijken, en daarbij zoveel mogelijk de foutenbron van tellen in verschillende coupes te elimineren, werd de mogelijkheid van dubbel-fluorescentie onderzocht. Het bleek daarbij goed mogelijk twee soorten plasmacellen in één coupe te onderscheiden. Het voordeel daarvan is, dat een geringer aantal coupes behoeft te worden onderzocht om te kunnen concluderen tot de afwezigheid van één bepaalde soort plasmacellen, en tevens krijgt men aldus sneller informatie over de verhouding van de verschillende soorten plasmacellen. In figuur 5-18 is duidelijk te zien, dat er wel groene fluorescentie is van IgG-bevattende plasmacellen, terwijl rood-gele fluorescentie van IgA-bevattende plasmacellen geheel ontbreekt. Deze patiënt C. had geen IgA in serum, bij hem was op het autoradiogram ook geen IgA-lijn te zien.

Een verschil met de resultaten van de groep uit Leuven bestaat daarin, dat bij onze patiënten nimmer bij bewerking met geconjugeerd anti IgA antiserum de villi zo stampvol fluorescerende plasmacellen zaten, als door hen was gevonden. Wel werd dit éénmaal waargenomen, toen gefluoresceerd werd op een al langere tijd diepgevroren bewaarde en mogelijk daardoor wat ingedroogde biopsie. Deze gaf het door ons steeds gevonden normale beeld, toen op de verse biopsie was gefluoresceerd.

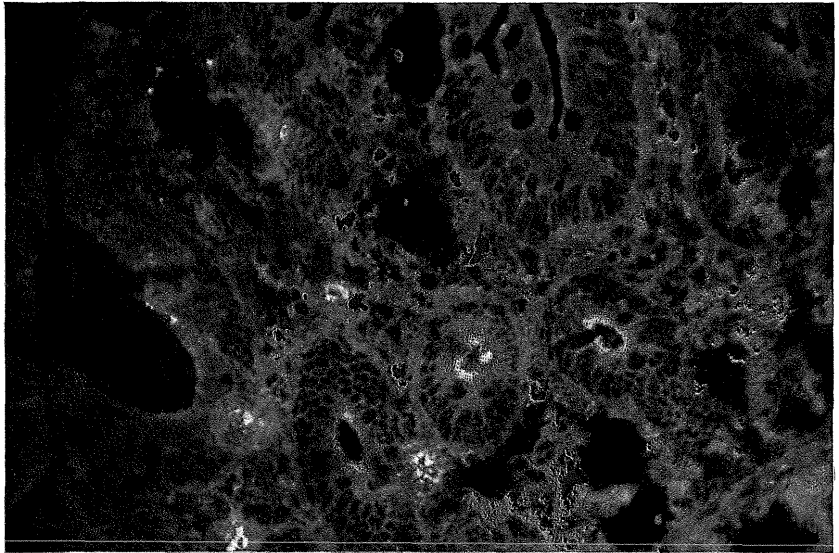


Fig. 5-15

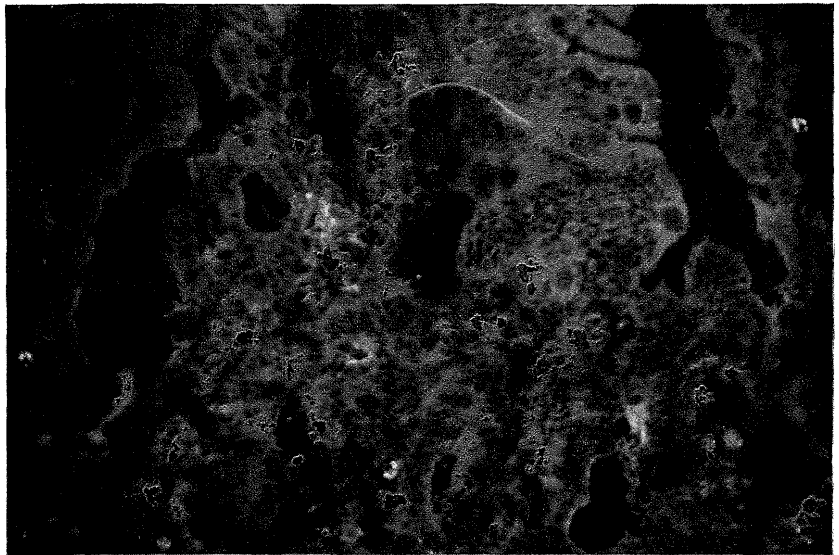


Fig. 5-16

Legends see p. 140

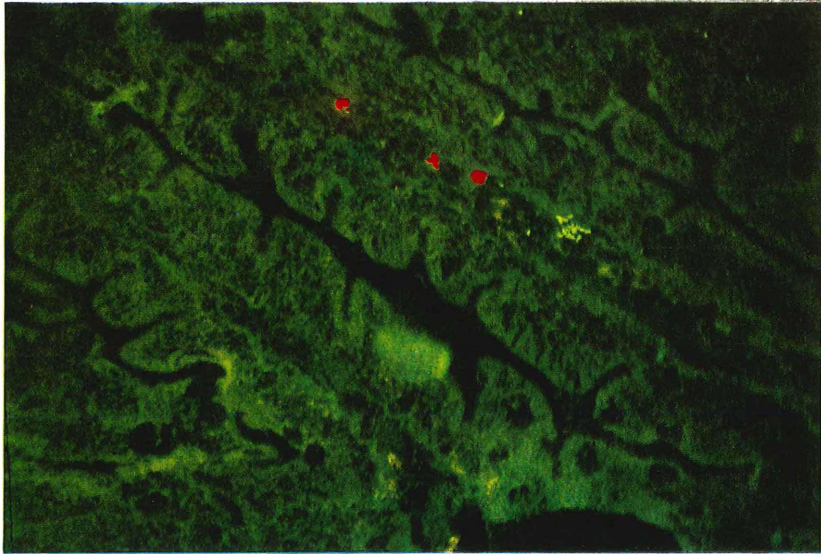


Fig. 5-17

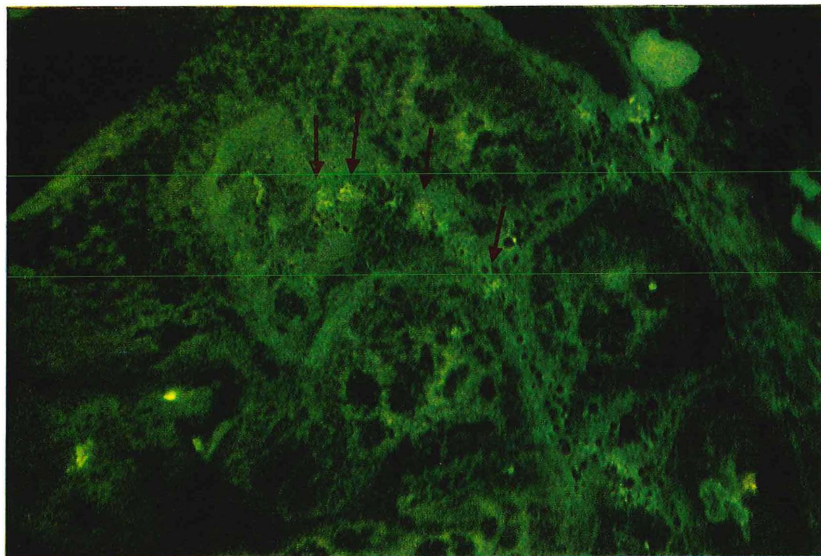


Fig. 5-18

Legends see p. 140

Fig. 5-15 to 5-18. Double fluorescence microscopy experiments. The anti IgA antiserum is conjugated with rhodamine (RB 200), the anti IgG and anti IgM antisera are conjugated to fluoresceine-isothiocyanate. The figures 5-15, 5-16 and 5-17 are the results of the investigation on the same biopsy as figures 5-12.

Figure 5-15, 5-16 and 5-18: IgA and IgM. Fig. 5-17: IgA and IgG.

The number of IgA containing plasma cells clearly exceeds the number of IgG and IgM containing plasma cells.

Fig. 5-18. Double fluorescence microscopy experiment on patient C. A number of IgM containing plasma cells is seen, but IgA containing plasma cells are absent.

It must be stated that the colours of these photographs are somewhat different from the picture seen in fluorescence microscopy. The fluorescein-fluorescence is less yellow as figures 5-16 and 5-17 suggest. In fact this fluorescence is green, and good contrasting with the background fluorescence. This contrast is nearly lost in figure 5-15. In this figure the specific fluorescein-fluorescence is marked with an arrow.

---

Het onderzoek bij de patiënten A., B. en C. heeft enkele interessante gegevens opgeleverd. In de eerste plaats blijkt uit de vergelijking van de autoradiogrammen met de fluorescentiefoto's, dat de resultaten van beide onderzoeken goed overeenkomen. Daarmede lijkt de vraagstelling, of volstaan kan worden met fluorescentie-onderzoek, positief beantwoord te kunnen worden. Het voordeel van fluorescentie-onderzoek boven incorporatie-onderzoek is, dat het eerste goedkoper en eenvoudiger is, en vooral ook, dat de resultaten hiervan veel sneller bekend zijn.

Zoals in de eerste paragraaf vermeld, is een aantal patiënten beschreven met IgA-deficiëntie, functionele afwijkingen van het maag-darmkanaal en ontbreken van IgA-bevattende plasmacellen in de dunne darm. De patiënten B. en C. behoren in deze groep thuis. Het is zeer waarschijnlijk, dat patiënt B. behoort tot eenzelfde groep patiënten als door Hermans e.a. (1966)<sup>9</sup> beschreven. Hun acht patiënten hadden een verhoogde gevoeligheid voor infecties, met name ook pulmonaal, intermitterende of chronische diarree of steatorroe, nodulaire lymfatische hyperplasie van de dunne darm, soms splenomegalie of dermatitis, totale afwezigheid in serum van IgA en IgM en verlaagd IgG-gehalte, alsmede giardia intestinalis in de faeces. Overigens is de giardiasis geen obligaat symptoom: bij één der acht patiënten werd deze infestatie niet gevonden, bij één patiënt was dit niet onderzocht. Ook bij patiënt B. werd geen giardia intestinalis in de faeces gevonden.

De waarnemingen bij patiënt A. zijn voor zover kon worden nagegaan niet eerder beschreven. Hij had in serum geen IgA, en verhoogd IgM- en verlaagd IgG-gehalte. De in de dunne-darmbiopsie bij fluorescentie-onderzoek sterk overwegende IgA-fluorescentie was dan ook een verrassende bevinding. Het fluorescentie-onderzoek resulteerde in een beeld, dat geheel normaal leek. Dit werd bevestigd door het incorporatie-



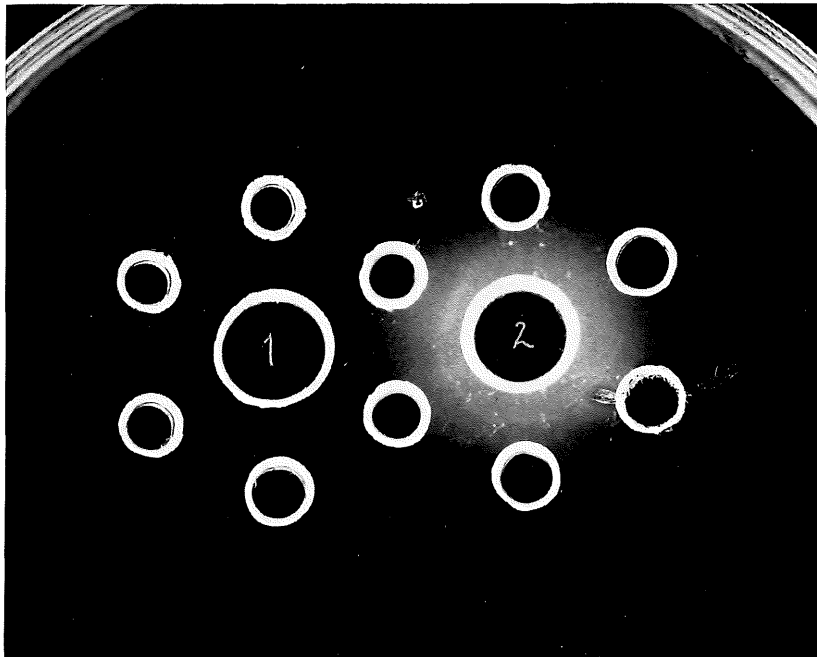


Fig. 5-19. Immunochemical analysis of jejunal fluid of patient C.

Smaller holes: anti IgA antiserum.

Larger centre hole 1: 40-fold concentrated jejunal fluid before infusions of fresh plasma.

Larger centre hole 2: 40-fold concentrated jejunal fluid after infusion of fresh plasma.

onderzoek. Hiermede werd een evidente IgA-synthese aangetoond. Helaas kon van dit patiëntje geen jejunumsap worden onderzocht. Het lijkt waarschijnlijk, dat hierin wel IgA aangetoond zou kunnen worden, vooral ook omdat in de faeces IgA werd gevonden. Tussen deze patiënt A. en de door McFarlin e.a. (1965)<sup>12</sup> beschreven patiënten lijkt enige overeenkomst te zijn: de door hen beschreven vijf patiënten met ataxia teleangiectasia met in serum ontbrekend IgA hadden in speeksel wél IgA, terwijl in de bij één van hen onderzochte parotisbiopsie met behulp van fluorescentie-onderzoek ook IgA-bevattende plasmacellen werden gevonden.

Hetgeen bij patiënt A. werd gevonden, maakt ook de conclusie van Eidelman e.a. (1966)<sup>6</sup> aanvechtbaar. Zij vonden bij zes patiënten met spruw een verhoogd serum-IgA-gehalte, en een verhoogd aantal plasmacellen in de jejunumbiopsie ten opzichte van 21 controlepatiënten. Bij vijf patiënten met een IgA-deficiëntie bleken de plasmacellen in het jejunumbiopt afwezig. Bij fluorescentie-onderzoek van één controle-

persoon, twee patiënten met IgA-deficiëntie en twee patiënten met spruw bleek, dat bij de laatsen veel meer IgA-bevattende plasmacellen fluoresceerden vergeleken met de controlepersoon, terwijl bij de IgA-deficiënten geen specifieke fluorescentie werd gezien met behulp van geconjugeerd anti IgA antiserum. De schrijvers meenden daarmee een verband vastgesteld te hebben tussen de aantallen IgA-bevattende plasmacellen in de darmwand en het serum-IgA-gehalte. Patiënt A. vormt een sterk argument tegen deze postulatie.

Dat het IgA in jejunumsap niet alleen afkomstig is van lokale synthese, blijkt uit het onderzoek bij patiënt C. Hem werden plasma-infusen gegeven, ten einde te trachten een serum-IgA-gehalte te verkrijgen, dat binnen normale grenzen zou vallen. Aan plasma-infusen moet de voorkeur worden gegeven boven gammaglobuline-injecties wegens het relatief veel hoger gehalte aan IgA in vers plasma. De immuunglobuline-gehalten zijn op deze wijze gedurende korte tijd normaal geworden, zoals blijkt uit tabel 5-2. Terwijl vóór de infusen, zoals te verwachten was, in het jejunumsap geen IgA aantoonbaar was, was na de infusen een zwakke precipitatielijne te zien. Dit IgA moet, gezien de afwezigheid van lokale produktie, afkomstig zijn uit serum. Bij dit onderzoek werd de voorkeur gegeven aan de hier gevolgde methodiek boven de door Tomasi e.a. (1965)<sup>16</sup> gebruikte werkwijze met  $J^{131}$ -IgA, omdat vrij jodium, afkomstig van degradatie van het radio-actieve eiwit, de uitkomsten storend beïnvloedt.

Bij vergelijking van de IgA-klaring na de infusen met de IgA-klaring bij normalen (hoofdstuk 4) valt de in het eerste geval zeer lage relatieve klaring van  $6\frac{1}{2}\%$  op. Uit deze eenmalige waarneming zou geconcludeerd kunnen worden, dat de voornaamste bron van het IgA in darmsap de lokale synthese is. Het bepalen van IgA-klaringen bij personen als patiënt A., waarbij vanuit serum geen IgA in jejunumsap kan komen, maar alle zich hierin bevindende IgA afkomstig moet zijn van lokale produktie, zou meer inzicht kunnen geven in het probleem van de verhouding tussen lokaal gesynthetiseerd en vanuit serum afkomstig IgA in darmsap.

De belangrijkste conclusies, die uit dit onderzoek werden verkregen, zijn de volgende:

1. Immuunglobulinen worden in de jejunumwand gesynthetiseerd. Kwantitatief het belangrijkste is het IgA.
2. De vraag, of een bepaald immuunglobuline in de darmwand wordt geproduceerd, lijkt gezien de goede overeenkomst tussen de resultaten van fluorescentie- en incorporatie-onderzoek beantwoord te kunnen worden door fluorescentie-onderzoek alléén.
3. De dubbel-fluorescentie-methode is een goed uitvoerbare procedure, die sneller antwoord geeft op de vraag, of een bepaald immuunglobuline in de darmwand wordt geproduceerd, en tevens een eventuele kwantificering van de verschillende soorten plasmacellen vereenvoudigt.

4. Ontbreken van IgA in serum sluit een normale IgA-produktie in de jejunumwand niet uit.
5. De bron van het in jejunumsap aanwezige IgA moet niet alleen gezocht worden in synthese in de jejunumwand. Het is tevens afkomstig uit serum, doch waarschijnlijk slechts voor een zeer gering deel.

#### LITERATUUR

1. Asofsky, M. D., Thorbecke, G. J. — Sites of formation of immune globulins and of a component of C'3. *J. exp. Med.* 114:471 (1961).
2. Crabbé, P. A., Carbonara, A. O., Heremans, J. F. — The normal human intestinal mucosa as a major source of plasma cells containing gammaA immunoglobulin. *Lab. Invest.* 14:235 (1965).
3. Crabbé, P. A., Heremans, J. F. — Lack of gammaA immunoglobulin in serum of patients with steatorrhoea. *Gut* 7:119 (1966).
4. Crabbé, P. A., Heremans, J. F. — The distribution of immunoglobulin-containing cells along the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 51:305 (1966).
5. Crabbé, P. A., Heremans, J. F. — Selective IgA deficiency with steatorrhoea. *Amer. J. Med.* 42:319 (1967).
6. Eidelman, S., Davis, S. D., Lagunoff, D., Rubin, C. E. — The relationship between Intestinal Plasma Cells and Serum Immunoglobulin A (IgA) in man. *J. clin. Invest.* 45:1003 (1966).
7. Furth, R. van, Schuit, H. R. E., Hijmans, W. — The formation of immunoglobulins by human tissues in vitro. *Immunology* 11:1 (1966).
8. Gelzayd, E. A., Kraft, S. C., Fitch, F. W. — Immunoglobulin A: Localization in Rectal Mucosal Epithelial Cells. *Science* 157:930 (1967).
9. Hermans, P. E., Huizenga, K. A., Hoffman, H. N. — Dysgammaglobulinemia associated with nodular lymphoid hyperplasia of the small intestine. *Amer. J. Med.* 40:78 (1966).
10. Hochwald, G. M., Thorbecke, G. J., Asofsky, R. — Sites of formation of immune globulins and of a component of C'3. *J. exp. Med.* 114:459 (1961).
11. Jeffries, G. H., Sleisenger, M. H. — Immunofluorescent studies in pernicious anemia. *Gastroenterology* 48:823 (1965).
12. McFarlin, D. E., Strober, W., Wochner, R. D., Waldmann, T. A. — Immunoglobulin A production in ataxia teleangiectasia. *Science* 150:1175 (1965).
13. Rubin, W., Fauci, A. S., Sleisenger, M. H., Jeffries, G. H. — Immunofluorescent studies in adult celiac disease. *J. clin. Invest.* 44:475 (1965).
14. Russchen, C. J. — A new method for quantitation of immunoglobulins. In: *Protides of the Biological Fluids*. Ed. H. Peeters. Elsevier Publishing Company, Amsterdam. Vol. 14, 1966, p. 511.
15. South, M. A., Cooper, M. D., Wollheim, F. A., Hong, R., Good, R. A. — The IgA system. *J. exp. Med.* 123:615 (1966).
16. Tomasi, T. B., Tan, E. M., Solomon, A., Prendergast, R. A. — Characteristics of an immune system common to certain external secretions. *J. exp. Med.* 121:101 (1965).
17. Tomasi, T. B., Zigelbaum, S. — The selective occurrence of gamma 1 A globulins in certain body fluids. *J. clin. Invest.* 10:1552 (1963).

## SAMENVATTING

In dit proefschrift wordt een onderzoek beschreven naar enkele facetten van de gastrointestinale uitscheiding van serumeiwitten.

**Hoofdstuk 1** begint met een historische inleiding, waarin uiteengezet wordt, hoe men via de herkenning van het syndroom van de versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding tot het inzicht kwam, dat ook onder normale omstandigheden serumeiwitten in het maagdarmkanaal worden uitgescheiden.

In de tweede paragraaf worden de verschillende methoden van onderzoek beschreven. Daarbij wordt gebruik gemaakt van al of niet radio-actieve, lichaamseigen of lichaamsvreemde stoffen. De mogelijkheden en bezwaren van de verschillende methodieken komen hier ter sprake. Geconcludeerd werd, dat voor het doen van een onderzoek naar het metabolisme van een eiwit in het algemeen de beste resultaten kunnen worden verkregen door het betreffende eiwit te merken met radio-actief jodium. Het meest geëigende hulpmiddel voor de diagnostiek van de versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding is  $\text{Cr}^{51}\text{Cl}_3$  of  $\text{I}^{131}$ -PVP. Deze twee stoffen zijn ongeveer even bruikbaar, al verdient eerstgenoemde wellicht een zekere voorkeur omdat ze geringe praktische voordelen heeft boven laatstgenoemde. Met name bij kinderen geniet theoretisch de toepassing van  $\text{Fe}^{59}$ -ijzer-dextran de voorkeur, omdat dit niet in de urine wordt uitgescheiden. Het heeft echter het nadeel van een vrij grote stralingsdosis.

De derde paragraaf handelt over de grootte van het aandeel van het maagdarmkanaal in het totale eiwitkatabolisme. De resultaten van de verschillende onderzoeken komen echter niet met elkaar overeen. Daarom kan over de grootte van dit aandeel niet met zekerheid een uitspraak worden gedaan.

In **hoofdstuk 2** wordt allereerst een overzicht gegeven van de aandoeningen, die gepaard kunnen gaan met een versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding. Deze aandoeningen worden achtereenvolgens besproken. Hierbij komt naar voren, dat het mechanisme van de versterkte eiwituitscheiding bij de verschillende oorzakelijke aandoeningen niet steeds hetzelfde is, en deels ook nog onbekend is. Drie factoren spelen een belangrijke rol: veranderingen van het slijmvlies, veranderingen van de vaatwand, en veranderingen van de lymfewegen.

In paragraaf 2 worden de klinische, biochemische, röntgenologische en histologische symptomen van de versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding behandeld. Het kardinale verschijnsel is het hypoproteïnemisch oedeem met de gevolgen daarvan. Overigens kan een licht verhoogde uitscheiding geheel zonder symptomen verlopen, met name als een verhoogd anabolisme het versterkte katabolisme nog kan compenseren.

De therapie komt in de derde paragraaf ter sprake. Gelokaliseerde oorzaken of afwijkingen kunnen worden geopereerd met soms volledig, soms gedeeltelijk succes. Daarnaast is er de diëtistische behandeling, waaronder zoutbeperking, eventueel gecombineerd met diuretica en, bij een decompensatio cordis, met een digitalis-preparaat. Bij allergieën moet het allergeen uit het dieet worden weggelaten. Het effect van eiwitrijk dieet is veelal teleurstellend, omdat door de afbraak van in het darmlumen uitgescheiden eiwitten er toch reeds een grote hoeveelheid aminozuren beschikbaar is. Wel heeft het met name zin als de aandoening meer in de distale darm is gelokaliseerd. Gewezen wordt voorts op het goede resultaat dat bij sommige aandoeningen kan worden verkregen met behulp van een vetarm dieet en suppletie met behulp van vetzuren met kortere ketens. Met name moet dit worden geprobeerd bij afwijkingen aan het lymfatische systeem. Bij enkele oorzaken van versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding tenslotte is behandeling met antibiotica, cytostatica of bijnierschors hormonen aangewezen.

In paragraaf 4 worden de resultaten vermeld van het onderzoek naar een mogelijk verhoogde gastrointestinale serumeiwituitscheiding bij een aantal eigen patiënten. Dit werd vrijwel geheel verricht met behulp van  $J^{131}$ -PVP. De uitscheiding hiervan in de faeces van 4 dagen bedroeg bij 52 controlepersonen gemiddeld 0.37 % van de geïnjecteerde dosis, uiterste waarden 0.03 % en 1.19 %, SD 0.27 %. De uitscheiding in de eerste 24-uurs urine bleek gemiddeld 40 % te zijn, in de eerste 3 dagen te zamen iets meer dan 50 %. Als onderste grens voor een verhoogde uitscheiding in de faeces werd 1.4 % aangenomen. Een verhoogde uitscheiding in de faeces hadden 2 patiënten met decompensatio cordis, telkens 1 patiënt met amyloidose, levercirrose plus nierafwijking, allergische diarree, en bestralingsenteropathie, 5 patiënten met intestinale lymf-angiëctasieën, 3 patiënten met enteritis regionalis, 6 patiënten met proteïnurie en 1 patiënt met afteuse gastritis en ulcera ventriculi.

In **hoofdstuk 3** wordt een onderzoek beschreven naar de doorlaatbaarheid van de wand van het maagdarmkanaal bij normale personen en bij patiënten met een proteïnurie door een zogenaamd primair nierlijden. Hieronder moeten worden verstaan de proteïnurieën, die niet het gevolg zijn van een andere bekende oorzaak als amyloidose, diabetes mellitus, hypertensie, lupus erythematosus disseminatus etc.

In de eerste paragraaf wordt de literatuur besproken. Daaruit blijkt, dat een aantal patiënten met proteïnurie en tevens verhoogde gastrointestinale serumeiwituitscheiding beschreven is. De onderzochte series patiënten waren echter in het algemeen betrekkelijk klein, en tevens heterogeen van samenstelling. Veelal ontbrak ook een histologische diagnose, zodat het moeilijk is uit deze publikaties conclusies te trekken. Doel van het eigen onderzoek was, na te gaan, of ook bij patiënten met een proteïnurie door een primair nierlijden versterkte gastrointestinale serumeiwituitscheiding voorkomt en tevens, indien aanwezig, onderzoek naar het mechanisme daarvan te verrichten. In de derde plaats was de vraagstelling, of er bij de uitscheiding van macromoleculen in het maag-

darmkanaal sprake is van een voorkeursuitscheiding voor een bepaalde molecuulgrootte.

Het onderzoek vond plaats bij 30 patiënten met proliferatieve glomerulonephritis, minimal lesions of membraneuze glomerulonephritis, en 24 controlepersonen. Deze kregen allen met  $J^{125}$  gemerkte klein-moleculaire polyvinylpyrrolidon (PVP) met een gemiddeld molecuulgewicht van 40.000 intraveneus toegediend, waarna de faeces gedurende 4 dagen werden verzameld. 20 patiënten en 15 controlepersonen kregen gelijktijdig met  $J^{131}$  gemerkte groot-moleculaire PVP met een gemiddeld molecuulgewicht van 160.000. 6 patiënten hadden een verhoogde uitscheiding van de klein-moleculaire PVP in de faeces: meer dan 1.4 % van de geïnjecteerde dosis. De gemiddelde activiteit in de patiëntengroep bedroeg 0.94 %, in de controlegroep 0.54 %. Deze verschillen zijn significant. Ook voor wat betreft de uitgescheiden hoeveelheden groot-moleculaire PVP zijn de verschillen tussen de gemiddelde uitgescheiden hoeveelheden, in de patiëntengroep 0.77 % en in de controlegroep 0.54 %, significant.

Bij een aantal patiënten met proteïnurie als gevolg van een primair nierlijden is hiermede een verhoogde PVP-lekkage in het maagdarmkanaal aangetoond. Theoretisch zijn er vier mogelijke verklaringen van dit fenomeen:

1. Verminderde terugresorptie van in de darm uitgescheiden radio-activiteit bij de patiënten.
2. Langduriger verhoogd blijven van de PVP-bloedspiegels als gevolg van een verminderde renale uitscheiding.
3. Oedeem van de darmwand als onderdeel van het gegeneraliseerde hypoproteïnemisch oedeem, met als gevolg lekkage van oedeem-vloeistof.
4. Verhoogde capillaire doorlaatbaarheid in het maagdarmkanaal.

Verminderde terugresorptie van radio-activiteit uit het maagdarmkanaal is niet zeer waarschijnlijk, omdat noch in de literatuur noch bij eigen onderzoek aanwijzingen voor een resorptiestoornis werden gevonden. Wel werd bij de patiënten een verminderde PVP-uitscheiding in de urine vastgesteld. Echter bleek er geen negatieve correlatie te bestaan tussen urine- en faecesactiviteit, maar een neiging tot een positieve correlatie, die evenwel niet significant was. De gemiddelde halfwaardetijd in serum was in een groep van 8 patiënten wel iets hoger dan in een groep van 7 controlepersonen, doch de verschillen waren niet significant. Voorts bleek er geen positieve correlatie te bestaan tussen halfwaardetijd in serum en faecesactiviteit. De somtijds sterk verhoogde uitscheiding in de faeces lijkt dan ook niet verklaard te kunnen worden uit de maar weinig verhoogde halfwaardetijd. Darmwand-oedeem leek evenmin de verklaring te zijn voor de versterkte eiwit-lekkage. Tussen de PVP-uitscheiding in de faeces en de mate van pro-

teinurie bestond geen positieve correlatie; tussen de PVP-uitscheiding in de faeces en het serumalbuminegehalte geen negatieve correlatie. Voorts werd een abnormale PVP-test ook gevonden bij patiënten zonder enig oedeem. De resultaten van het onderzoek lijken daarom steun te kunnen geven voor een opvatting, dat de verhoogde capillaire permeabiliteit bij de onderzochte soort patiënten niet slechts tot de glomerulus is beperkt.

Bij alle patiënten werd de uitscheiding van aminozuren in de 24-uurs urine gemeten. Het bleek dat de groep patiënten, die meer dan 100 g eiwit in het dieet hadden, een significant hoger amino-acidurie hadden dan de groep patiënten, die minder dan 100 g kregen. Voorts werd een positieve correlatie gevonden tussen PVP-uitscheiding in de faeces, die dus een maat is voor de in het maagdarmkanaal uitgescheiden hoeveelheden serumewit, en de mate van amino-acidurie.

Bij de patiënten, die beide soorten PVP kregen toegediend, werd uit de in 4 dagen in de faeces uitgescheiden hoeveelheden PVP een quotiënt berekend:

$$\text{quotiënt} = \frac{\text{hoeveelheid klein-moleculaire PVP}}{\text{hoeveelheid groot-moleculaire PVP}}. \text{ Slechts bij 1 patiënt en}$$

2 controlepersonen lag dit quotiënt juist onder 1.0. Het gemiddelde in de patiëntengroep bedroeg 1.5, en was significant verschillend van 1.0. Het gemiddeld quotiënt van de controlegroep was 1.4; dit verschilde eveneens significant van 1.0. Daaruit blijkt, dat er een voorkeursuitscheiding bestaat voor de kleinere moleculen, ofwel, dat er bij de uitscheiding van macromoleculen in het maagdarmkanaal een zekere mate van selectiviteit bestaat. Veelal wordt in de literatuur gesteld, dat er geen selectiviteit aanwezig is, onder meer op grond van het feit, dat in maag- en darmsap ook eiwitten werden gevonden met een hoog moleculairgewicht. Overigens is de gastrointestinale „molecular sieving” geringer dan die in de nier, omdat bij alle patiënten en controlepersonen het quotiënt in de urine hoger bleek te zijn dan in de faeces.

Bij elke patiënt en controlepersoon, die dagelijks éénmaal defaeceerde, werd het quotiënt ook per dag berekend. De gemiddelde quotiënten per dag voor beide groepen bleken in de loop der dagen significant te dalen. Ter verklaring voor dit dalend quotiënt zijn een viertal mogelijkheden genoemd:

1. Kleine PVP-moleculen worden in het maagdarmkanaal sneller uitgescheiden dan PVP-moleculen met een hoger moleculairgewicht, zoals dit ook bij de renale excretie werd waargenomen.
2. Gezien het feit, dat de faeces die de eerste dag worden verzameld, voornamelijk bestaan uit materiaal, dat zich ten tijde van de PVP-injectie in de distale darm bevond, is het voorstelbaar, dat de distale darmdelen voor grotere moleculen minder doorgankelijk zijn dan de proximale darm.

3. Vrije jodium en zeer kleine moleculen PVP kunnen vanuit de darm worden geresorbeerd. De faeces van de opeenvolgende dagen verbleef langer in de darm, waardoor meer gelegenheid bestond voor resorptie van deze kleine moleculen, hetgeen in een dalend quotiënt tot uiting komt.
4. Vanwege de snellere uitscheiding van kleinere moleculen in de urine zowel als in de faeces wordt in de loop der tijd relatief steeds meer groot-moleculaire PVP voor excretie aangeboden. Ook daarom zal het quotiënt dus dalen.

Waarschijnlijk spelen meerdere factoren een rol.

In **hoofdstuk 4** wordt een immunochemisch jejunumsap-onderzoek beschreven. De eerste paragraaf betreft de literatuurbespreking. Vele serumeiwitten blijken in dunne-darmsap te zijn aangetoond. Van hun onderlinge verhouding in vergelijking met het serumeiwitpatroon is echter niets bekend, met uitzondering van het IgA-gehalte. Ten opzichte van serum is het IgA-gehalte, vergeleken met het IgG-gehalte, in darm-sap relatief verhoogd. Doel van het onderzoek was na te gaan, of er een bepaald patroon bestond in de onderlinge verhouding van enkele hierin voorkomende serumeiwitfracties.

Het onderzoek, beschreven in de tweede paragraaf, werd uitgevoerd bij 23 voor wat de dunne darm betreft normale personen, en bij 3 patiënten met een verhoogde gastrointestinale serumeiwituitscheiding. Jejunumsap werd verkregen middels een gemodificeerde Miller-Abott-tube, en opgevangen in een gekoeld receptaculum, waarin zich Trasylol<sup>®</sup> bevond ter remming van de eiwitsplitsing. Plasma/jejunumsap-ratio's van pre-albumine, albumine, transferrine, alfa-2 macroglobuline, en de immuunglobulinen IgG, IgA en IgM werden bepaald met behulp van een dubbel-diffusie-techniek in agar. De eiwitklaringen werden uitgedrukt als percentages van de pre-albumine-klaring. Op de aanwezigheid van alfa-1 lipoproteïne, alfa-2 lipoproteïne, bèta lipoproteïne en ceruloplasmine werd alleen kwalitatief onderzocht. Zo nodig werd het jejunumsap tot 32 maal geconcentreerd middels negatieve-druk-dialyse in Visking-tube no. 8/32 inch.

Bij inleidende experimenten was gebleken, dat het gebruik van Trasylol<sup>®</sup> en de bewerking van het materiaal in de koude kamer beide essentieel zijn, doch dat het ook dan nog niet mogelijk is, de werking van proteolytische fermenten geheel te onderdrukken. Met name van albumine en transferrine lopen de antigene eigenschappen snel terug, van IgA en vooral van IgM in veel mindere mate.

In jejunumsap werden zowel groot- als klein-moleculaire serumeiwitten aangetoond. Dit geldt zowel voor de normale personen, als voor de patiënten met een verhoogde gastrointestinale serumeiwituitscheiding. In ongeveer de helft van het onderzochte materiaal werden lipoproteïnen aangetoond. Voor zover bekend, werden deze door andere onderzoekers in normaal jejunumsap niet eerder gevonden. In 10 van de 11 daarop onderzochte monsters werd ceruloplasmine aangetoond. Bij praktisch



alle personen werd een hoge klaring van de immuunglobulinen A en M gevonden, vooral van IgA. Jejunumsap vormt dus geen uitzondering op de regel, dat in vrijwel alle andere lichaamsvloeistoffen dan serum een sterke uitscheiding van IgA plaatsvindt. De patiënten met een verhoogde gastrointestinale serumeiwituitscheiding hadden in vergelijking met de normale personen geen duidelijk veranderd serumeiwitpatroon in het jejunumsap.

Uit het onderzoek werden geen aanwijzingen verkregen voor het bestaan van een „molecular sieving effect”, omdat een kwantitatieve verzameling van het darmsap zonder enige bijmenging van andere spijsverteringssappen niet mogelijk was, en vooral ook omdat een partiële degradatie der serumeiwitten niet kon worden voorkomen. De snelheid waarmede en de mate waarin de serumeiwitten hun antigene eigenschappen verliezen, bleek voor de verschillende eiwitten ongelijk te zijn, hetgeen de interpretatie van de resultaten van het klaringsonderzoek bemoeilijkte.

In **hoofdstuk 5** wordt een onderzoek beschreven naar de herkomst van het IgA in jejunumsap. Tevens werd onderzocht, in hoeverre de resultaten van immunofluorescentie-onderzoek en incorporatie-onderzoek met elkaar overeenstemmen.

Uit de literatuur, die in de eerste paragraaf wordt besproken, blijkt, dat bij immunofluorescentie-onderzoek aanwijzingen werden verkregen voor productie van immuunglobulinen in de jejunumwand. Gesteld werd evenwel, dat immunofluorescentie-onderzoek hiervoor geen absoluut bewijs levert. Dit zou wel gevonden kunnen worden in incorporatie-onderzoek. Met behulp hiervan is ondermeer immuunglobulinesynthese in de speekselklieren aangetoond.

Het onderzoek wordt beschreven in de tweede paragraaf. Fluorescentie- en incorporatie-onderzoek werd verricht volgens de gebruikelijke, zij het iets gemodificeerde, technieken. De voor het fluorescentie-onderzoek gebruikte specifieke anti IgA-, IgM- en IgG antisera werden zelf gemaakt, waarna de gammaglobulinefractie werd geconjugeerd aan rhodamine (RB 200) of fluoresceïne-isothiocyanaat. De jejunumbiopsieën, verkregen met behulp van een apparaat voor multiële zuigbiopsieën, werden voor dit onderzoek direct diepgevroren en gesneden in een cryostaat, en zo snel mogelijk bewerkt. Voor de jejunumkweken werd uitgegaan van TC Medium-199, waaraan antibiotica, C<sup>14</sup>-L-lysine en C<sup>14</sup>-L-isoleucine werden toegevoegd, en waarvan de pH dan gebracht werd op 7.2. Door anderen wordt voor het kweken uitgegaan van een aminozuurmengsel, waaruit lysine en isoleucine zijn weggelaten, welke beide aminozuren dan, gemerkt met C<sup>14</sup>, aan het medium worden toegevoegd. Bij het eigen onderzoek werd dus van het volledige aminozuurmengsel uitgegaan, met toevoeging van de twee gemerkte aminozuren. Dit betekent wel een geringere specifieke activiteit, doch dit bleek niet bezwaarlijk te zijn. Daar tegenover staat dat hierdoor een sterke vereenvoudiging van de procedure wordt verkregen.

De voor het incorporatie-onderzoek bestemde biopsieën werden opgevangen in een zogenaamd opvangmedium, dat op dezelfde wijze bereid werd als kweekmedium, echter met weglating van de radio-actieve aminozuren. De biopsieën werden hierin in kleine stukjes verdeeld, en op de wand van de „roller-tubes” gebracht, aanvankelijk met behulp van enig serum, later zonder meer. Daaraan werd 2½ ml kweekmedium toegevoegd. De lucht in de roller-tubes werd vervangen door 95 % zuurstof en 5 % koolzuur. De roller-tubes werden geplaatst in een rollerdrum, welke roteerde met een snelheid van 40 omwentelingen per uur. De incubatieperiode duurde 24 uren. Uit het kweekmedium, gebracht in Visking tube no. 8/32 inch werden de vrije radio-actieve aminozuren gedurende 4 dagen uitgedialyseerd tegen fysiologische zoutoplossing. Het medium werd vervolgens drooggevroren en opgelost in 0.3 ml fysiologisch zout. Een immuno-elektroforese van het kweekmedium-concentraat werd gemaakt, door eerst in het antigeengaatje een druppeltje normaal serum te doen, en vervolgens, als dit enigszins was weggediffundeerd, een druppeltje kweekmediumconcentraat. Indien het eerste wordt nagelaten, ontstaan wegens onvoldoende eiwitconcentratie geen goede precipitatielijnen.

Bij zes voor wat betreft de dunne darm normale personen werden jejunumbiopsieën onderzocht. Het aantal plasmacellen, dat met geconjugeerd anti IgA antiserum fluoresceerde, bleek veel groter te zijn, dan het aantal IgG- en IgM-bevattende cellen. Het aantal IgG-bevattende cellen was het geringste. Op de autoradiogrammen werd in al deze gevallen een zeer duidelijke IgA-lijn gezien; ook IgG- en IgM-lijnen waren zichtbaar, doch veel zwakker. Hiermede is de produktie van alle drie onderzochte immuunglobulinen in de darmwand aangetoond. Kwantitatief het belangrijkste is het IgA.

Daarnaast werd dit onderzoek uitgevoerd bij drie patiënten met een dysgammaglobulinemie.

Bij patiënt A. ontbrak in serum IgA, was het IgM-gehalte verhoogd en het IgG-gehalte verlaagd. Bij fluorescentie-onderzoek werd echter een normaal beeld gevonden, met name was het aantal plasmacellen, dat met geconjugeerd anti IgA antiserum fluoresceerde, niet verminderd. Op het autoradiogram werd eveneens een sterke IgA-lijn als uiting van lokale synthese in de jejunumwand gezien. Voor zover kon worden nagegaan is deze patiënt een unieke waarneming in die zin, dat a-gamma A-globulinemie met toch een normale immuunglobulineproduktie in de darmwand onzes inziens niet eerder is beschreven. Totaal ontbreken van IgA in serum sluit dus IgA-synthese in de darmwand niet uit.

Bij patiënt B. was in serum geen IgA en evenmin IgM aantoonbaar, het IgG-gehalte was zeer sterk verlaagd. In de jejunumbiopsie werd bij fluorescentie-onderzoek geen specifieke fluorescentie gezien, op het autoradiogram werden geen lijnen gezien: immuunglobulineproduktie ontbrak geheel.

Patiënt C. had een vrijwel normaal IgG-gehalte, een verlaagd IgM-gehalte, IgA was niet aantoonbaar in serum. Bij fluorescentie-onderzoek werd een totale afwezigheid van specifieke fluorescentie gezien bij be-

werking van het preparaat met geconjugeerd anti IgA antiserum. De aantallen IgG- en IgM-bevattende plasmacellen leken niet afwijkend. Autoradiografisch werd een duidelijke IgG-lijn gezien, en een zeer zwakke IgM-lijn, die op de afgebeelde reproductie niet meer te zien is.

Uit deze waarnemingen kan worden geconcludeerd, dat er een goede overeenkomst is tussen de resultaten van immunofluorescentie- en incorporatie-onderzoek. De vraag, of een bepaald immuunglobuline in de darmwand wordt gesynthetiseerd, lijkt dus beantwoord te kunnen worden met fluorescentie-onderzoek alleen.

Voorts werd de mogelijkheid van dubbel-fluorescentie onderzocht. Hierbij werd anti IgA antiserum geconjugeerd aan rhodamine (RB 200), anti IgG- en anti IgM antisera aan fluoresceïne-isothiocyanaat. Het bleek goed mogelijk te zijn, aldus in één preparaat twee soorten plasmacellen te onderscheiden. Deze techniek geeft sneller informatie over het mogelijk ontbreken van een bepaalde soort plasmacellen, terwijl tevens een eventueel kwantificeren van de verschillende typen plasmacellen wordt vereenvoudigd: het aantal te tellen coupes kan geringer zijn, omdat de bron van fouten, die schuilt in het tellen in verschillende coupes, wordt vermeden.

Tenslotte werd bij patiënt C. immunochemisch jejunumsap-onderzoek verricht vóór en na het geven van twee flessen vers plasma per dag gedurende drie dagen. Vóór deze infusen was geen IgA in jejunumsap aantoonbaar, na de infusen, waardoor het IgA-gehalte tot normale waarden was gestegen, werd een zwakke precipitatielijns gezien. Hieruit blijkt, dat IgA in jejunumsap niet alleen afkomstig is van lokale produktie in de jejunumwand, maar ook uit serum. Gezien de zeer lage klaring van IgA bij deze patiënt vergeleken met de bij normalen gevonden klaringen lijkt het echter waarschijnlijk, dat het overgrote deel van het in darmsap aanwezige IgA afkomstig is van lokale produktie in de jejunumwand.

## SUMMARY

In this thesis an investigation on certain aspects of the excretion of serum proteins in the gastrointestinal tract is reported.

**Chapter 1** begins with a historical introduction, showing how recognition of the syndrome of protein-losing-gastroenteropathy led to the discovery that serum protein is also under normal conditions excreted in the gastrointestinal tract. This appeared to be a normal pathway of serum protein catabolism. Serum proteins are after excretion in the bowel degraded. The degradation products are subsequently reabsorbed and again utilized for protein synthesis. In fact the term protein-losing gastroenteropathy is incorrect, because the proteins are not lost, while in addition conditions other than diseases of the gastrointestinal tract, such as right sided heart failure, can also cause this syndrome. We therefore prefer the term: increased gastrointestinal excretion of serum protein.

The different methods of investigation are described and their advantages and disadvantages are discussed. The materials used can be radioactive or non radioactive, and of human or foreign origin. For studies of protein metabolism generally the best results can be obtained by using a radioactive iodine labelled protein of the type whose metabolism is under examination. The most useful substances in the diagnostics of increased gastrointestinal excretion of serum proteins are  $\text{Cr}^{51}\text{C1}_3$  or  $^{131}\text{I}$ -polyvinylpyrrolidone ( $^{131}\text{I}$ -PVP), which have similar properties, although there are slight practical advantages in favour of the former. In children  $\text{Fe}^{59}$ -iron-dextran is theoretically the best compound as it is not excreted in the urine. However it has the disadvantage of requiring a fairly high radiation level.

The importance of the role of the G.I. tract in total protein catabolism is also discussed. The results of the different investigations vary too much to allow a definite conclusion which method is to be preferred.

**Chapter 2** lists and describes the conditions which can give rise to the syndrome of an increased gastrointestinal excretion of serum protein. It appears that the mechanism of this increased excretion is not the same

---

Translated with the help of J. H. P. Wilson, M. B., Ch. B., and G. K. van der Hem, M. D.

in every patient, and it is frequently not fully understood. Three factors are of importance: changes in the mucous membrane, changes in the vessel wall and changes in the lymphatic system.

The clinical, biochemical, radiological and histological findings associated with the syndrome are considered. The cardinal manifestation is hypoproteinaemic oedema. A slightly increased excretion of serum protein in the G.I. tract can be asymptomatic, if the increased protein catabolism is compensated by an increased synthesis.

Subsequently the therapy is discussed. Localized pathology may be treated surgically with complete or partial success. Dietetic treatment is also considered, including a low-sodium diet, sometimes combined with diuretics, and in the case of heart failure with digitalis. If allergy to certain food constituents is the cause of the syndrome one should try to eliminate these from the diet. The effect of a protein-rich diet is frequently disappointing. Usually there is already an excess of amino-acids in the breakdown products of the excreted protein in the bowel. Theoretically the therapeutic success of a high protein diet is more valuable when the pathology is located in the distal parts of the bowel. In emergency situations and before operations plasma-infusions can be of help. Good results can be obtained in certain conditions by means of a low-fat diet with added medium-chain triglycerides. Sometimes antibiotics, cytostatic drugs or adrenal steroids may be indicated.

Finally the results of an investigation for possible increased gastrointestinal protein excretion in a number of patients are reported. This was done almost entirely with  $^{131}\text{I}$ -PVP. The excretion of  $^{131}\text{I}$ -PVP in the four-days stools collection in 52 control subjects averaged 0.37 % of the injected amount (range 0.03 - 1.19 %; S.D. 0.27 %). The excretion in the urine during the first 24 hours was on the average 40 %, and totalled slightly more than 50 % during the first three days (figure 2-6). In the literature sometimes the excretion in the 5-days stools is reported. It did not appear to be necessary to count also the fifth 24-hours stools, as in 74 patients and control subjects the activity in this fifth day stools adds only very little (less than 7 %) to the total amount of five days (figure 2-7). PVP-excretion was regarded as being increased if it amounted to 1.4 % or more. An increased excretion was found in two patients with congestive heart failure, one patient with amyloidosis, one patient with liver cirrhosis and nephropathy, one patient with allergic diarrhoea, one patient with aphthous gastritis and gastric ulcers, one patient with radiation-induced enteropathy, three patients with regional enteritis, five patients with intestinal lymphangiectasia and six patients with proteinuria. Data on these patients are summarized in table 2-3.

**Chapter 3** deals with an investigation into the permeability of the gastrointestinal wall in normal subjects and in patients with proteinuria caused by a so-called primary renal disease. This means that patients in whom the renal disease and proteinuria was part of a generalised disease, e.g. diabetes mellitus, hypertension, disseminated lupus erythematoses or amyloidosis, were excluded. In the literature a number

of patients with proteinuria and a concomitant increased gastrointestinal excretion of serum protein have been described. In the reported series however the number of patients was relatively small, while the groups of patients were also heterogeneous with respect to the cause of proteinuria. In many instances there was no histological diagnosis of the renal disease, making it difficult to draw definite conclusions.

The purpose of this investigation was firstly to determine whether patients with proteinuria due to primary renal disease have an increased gastrointestinal excretion of serum protein; secondly, if so, to obtain information about the mechanism of this protein excretion; in the third place to see whether there is a preferential excretion of PVP dependent on molecular weight.

The investigation was performed in 30 patients with proliferative glomerulonephritis, lipoid nephrosis (minimal lesions) or membranous glomerulonephritis and in 24 control subjects. Clinical data and results of laboratory investigations are summarized in table 3-1 and table 3-2. All patients and control subjects received intravenously  $^{125}\text{I}$ -labelled low molecular weight polyvinylpyrrolidone (LMW-PVP), average molecular weight 40.000, following which the stools were collected for four days. Twenty patients and 15 control subjects received simultaneously  $^{131}\text{I}$ -labelled high molecular weight PVP (HMW-PVP) which had an average molecular weight of 160.000. The results obtained in one patient (number 6) were omitted, because the high activity in the stools was probably due to contamination with urine.

Six patients with proteinuria had an increased excretion of LMW-PVP in the faeces (figure 3-2 and table 3-3) i.e. more than 1.4 % of the injected dose. The average activity for the patient group was 0.94 % and for the control group 0.54 % (figure 3-4). This difference is statistically significant. The difference between the average excretion of HMW-PVP, 0.77 % for the patient group and 0.54 % for the control group is also significant (figure 3-3 and 3-4). Thus an increased excretion of PVP into the G.I. tract was demonstrated in a number of patients with proteinuria due to primary renal disease.

Theoretically four possible explanations for this phenomenon can be given:

1. Decreased reabsorption of the excreted radioactive material by the bowel.
2. The blood levels of PVP remain high for longer periods in patients with proteinuria as compared with control subjects as a result of diminished urinary excretion.
3. Oedema of the gastrointestinal wall as part of a generalised hypoproteinaemic oedema, resulting in leakage of oedema fluid.
4. Increased capillary permeability in the G.I. tract.

Decreased reabsorption of radioactive material from the gut lumen is unlikely, as neither in the literature nor in this investigation signs of malabsorption could be found.

In these patients excretion of PVP in the urine was decreased in comparison with control subjects. However no negative correlation was

found between the activity in the urine and in the stools, in fact a tendency towards a positive correlation was observed (figure 3-8). This was however not significant. The average half-life-time of PVP in the serum of a group of eight patients was slightly higher than in a group of seven control subjects (table 3-4), yet the difference was not significant. Further there was no positive correlation between the half-life-time of PVP in serum and the amount of PVP excreted in the stools (figure 3-9). The occasional markedly increased excretion in the stools can therefore not be explained by the slight increase in the serum half-life-time.

Oedema of the gastrointestinal tract mucosa also seems to be an unlikely explanation of the increased excretion. There was no positive correlation between the degree of proteinuria and the excreted amounts of PVP in the stools (figure 3-5), nor could a negative correlation between the serum albumin level and the excretion of PVP be demonstrated (figure 3-7). Finally an increased excretion was also found in patients without oedema.

The results of this investigation would therefore seem to lend support to the argument that an increased capillary permeability in the type of patients investigated is not limited to the glomerular capillaries only.

In all patients the excretion of amino-acids in the 24-hours urine was measured. It appeared that the group of patients who received more than 100 g of protein daily in the diet had a significantly higher level of amino-acids in the urine than the group of patients who received less than 100 g of protein. In addition a positive correlation was found between the excreted amounts of PVP, as a measure of the amount of protein excreted by the bowel, and the degree of amino-aciduria (figure 3-10).

The ratio between the amount of LMW-PVP and HMW-PVP excreted in the four days stools in those patients and control subjects who received both types of PVP was calculated. This ratio:

$$\frac{\text{amount of LMW-PVP in four-days stools}}{\text{amount of HMW-PVP in four-days stools}}$$

was less than 1.0 in only one

patient and two control subjects (figure 3-11). The average for the patient group was 1.5 and for the control group 1.4, both of which are significantly different from 1.0. From this it can be concluded that there is a preferential excretion of the smaller molecules, in other words a certain degree of selectivity occurs in the excretion of macromolecules by the G.I. tract. In the literature it has often been postulated that no selectivity is present on the grounds that proteins with a high molecular weight are also found in the gastrointestinal secretions. Our data do not support this postulation. The gastrointestinal sieving effect however is less effective as the renal sieving effect, because in all patients and control subjects the ratio in the urine was higher than that in the stools.

In every patient and control subject with a daily bowel movement, a daily ratio was also determined. The average daily ratio for both groups

decreased significantly with the passage of time (figure 3-14). Four possible explanations are offered for this decreasing ratio:

1. The rate of excretion in the G.I. tract is faster for smaller PVP molecules than for the larger PVP molecules. A similar process was also observed in the urinary excretion.
2. In view of the fact that the faeces collected during the first day comprise contents of the distal bowel at the time of PVP-administration, it is possible that the wall of the distal bowel is less permeable to the larger molecules than the proximal bowel.
3. Free iodine and small molecules of PVP can be reabsorbed from the bowel. The faeces collected during the subsequent days remain for longer periods in the gut lumen, allowing an increased time for reabsorption of these smaller molecules, thus decreasing the ratio.
4. Because of the more rapid rate of excretion of the smaller molecules in the urine as well as in the faeces, the relative proportion of HMW-PVP available for excretion increases with the passage of time.

It is probable that several of these factors play a role.

In **chapter 4** an immunochemical investigation of the jejunal secretions is described. According to the literature many proteins have been demonstrated in jejunal fluid, but very little is known about the proportion of the different serum proteins in jejunal fluid as compared with serum. An exception must be made for IgA: on one occasion it was demonstrated that the amount of this protein is relatively high in jejunal secretions.

The aim of this investigation was to determine whether any other relationship between several serum proteins could be found. This study was carried out in 23 patients with a normal small intestine and three patients with an increased gastrointestinal excretion of serum protein. Jejunal fluid was obtained with a Miller-Abbott-tube. Patients 1 to 9 (table 4-1) were investigated with a normal Miller-Abbott-tube. This tube however has only a distal balloon. Jejunal fluid sampling with this tube results in contamination with gastric juice, pancreatic secretions, bile etc. Therefore a tube with a second balloon, about 35 cm proximal to the distal balloon was constructed. This modified tube, with which patients 10 to 26 were studied, was introduced until the proximal balloon had passed the flexura duodeno-jejunalis. The balloons were then insufflated to a pressure of about 100 cm H<sub>2</sub>O. This pressure was variable in order to prevent abdominal spasms in the patients. The blocking function was reasonably sufficient as could be demonstrated by oral ingestion of carmine-red. Jejunal fluid was sucked out between the two balloons with a negative pressure of 10 tot 20 cm H<sub>2</sub>O, and collected in an ice-cooled receptacle, containing Trasylol<sup>®</sup> to prevent degradation of protein. When the further handling could not be done immediately the sample was frozen in liquid nitrogen and stored at -20° C.

Plasma/jejunal fluid ratios of pre-albumin, albumin, transferrin, alpha-2 macroglobulin and the immunoglobulins IgG, IgA and IgM were measured



by means of double diffusion in agar (figure 4-1). This agar also contained Trasylol<sup>®</sup>. The presence of alpha-1 lipoprotein, alpha-2 lipoprotein, beta lipoprotein and ceruloplasmin was only qualitatively determined. If necessary, the jejunal fluid was concentrated up to 32 times by negative pressure ultrafiltration in a visking tube 8/32 inch. All procedures were carried out in the cold-room at 4° C.

In preliminary studies it had appeared that both Trasylol<sup>®</sup> and processing in the cold-room were necessary, but that even under those circumstances it was not entirely possible to prevent proteolysis (figure 4-2). In particular the antigenic characteristics of albumin and transferrin diminished rapidly, whereas IgA and especially IgM did so to a much lesser extent.

Both small and large molecular proteins were demonstrated in the jejunal fluid of normal subjects and also of patients with increased excretion of serum protein. Lipoprotein was demonstrated in approximately half of the cases. To our knowledge this has not previously been demonstrated by other workers. Ceruloplasmin was found in 10 of 11 investigated specimens. In practically all cases high clearances of IgA and IgM, especially of IgA, was found.

The results in patients 1 to 9 are less reliable than the results obtained in patients 10 to 26 because of contamination of the jejunal fluid. In the former the IgM clearances were nearly always equal to or higher than the IgA clearance. This can be ascribed to a greater degradation, which correlates with the results of the preliminary studies: IgM was least subject to degradation. In patients 10 to 26 the reverse was seen: IgA clearance was nearly always equal to or higher than IgM clearance.

No evidence for a molecular sieving effect could be discovered during this investigation. This can be due to the fact that a quantitative collection of jejunal juice without admixture of the excretions of the stomach, the liver and the pancreas was impossible, and also because it was not possible to prevent a partial degradation of the serum protein. The speed and degree with which the different proteins lose their antigenic characteristics vary. This makes the interpretation of the clearance studies difficult. It is demonstrated, that serum proteins are excreted in jejunal fluid in normal subjects, low molecular weight proteins as well as high molecular weight proteins. The relative excretion of IgA is very high. In comparison with the normal controls the patients with increased gastrointestinal excretion of serum protein had no significant change in the protein pattern in jejunal fluid.

**Chapter 5** describes an investigation into the origin of IgA in jejunal fluid. At the same time the correlation between the results obtained by immunofluorescence and incorporation studies was examined.

In the literature evidence has been obtained by immunofluorescence techniques for the production of immunoglobulins in the jejunal wall. Most plasma cells contain IgA, the number of IgM and IgG containing plasma cells being much lower. Incorporation studies form a more exact method for demonstration of production of immunoglobulins. By means

of this technique immunoglobulin synthesis in the salivary glands has been demonstrated.

In our investigation the specific anti IgA-, anti IgM- and anti IgG-antisera used in the fluorescence technique were prepared by ourselves. The gammaglobulin fraction was conjugated with Rhodamine (RB 200) or fluorescein-isothiocyanate. The jejunal biopsies were obtained with an apparatus for multiple suction biopsies. For fluorescence studies the biopsies were immediately frozen and cut in a cryostat, and processed as soon as possible.

TC medium-199 was used for the jejunal culture. Antibiotics,  $^{14}\text{C}$ -L-lysine and  $^{14}\text{C}$ -L-isoleucine were added, and the pH was subsequently brought to 7.2. Other workers have used an amino-acid mixture without lysine and isoleucine to which later on these two amino-acids, labelled with  $^{14}\text{C}$ , were added. In our studies the complete amino-acid mixture has been used with addition of the two radioactive amino-acids. With this modified technique, which results in a marked simplification of the method, satisfactory results were obtained. The biopsy material used for the cultures was immediately placed in the „receiving medium“, which was the same as the culture medium without the addition of the radioactive amino-acids. Further handling was carried out under sterile conditions. The biopsies were cut within the receiving medium into small pieces and then attached to roller tubes, initially with the help of serum, later without any fixative.  $2\frac{1}{2}$  ml culture medium was added to the tubes and the air replaced by a mixture of 95 % oxygen and 5 % carbon dioxide. The tubes, placed in a roller drum rotating with a speed of 40 rotations per hour, were incubated at  $37^{\circ}\text{C}$  for 24 hours. The culture medium was then transferred to a visking tube 8/32 inch. The free radioactive amino-acids were removed by dialysis against saline. The medium was then lyophilized, and redissolved with 0.3 ml saline. Immuno-electrophoresis of the culture medium concentrate was performed, first placing a drop of normal serum in the antigen-hole and allowing it to diffuse slightly before adding a drop of the culture medium. If this was omitted, the protein concentration was too low for the development of good visible precipitation lines.

The jejunal biopsies of six normal subjects were investigated. A greater number of plasma cells fluoresced with conjugated anti IgA antiserum than with anti IgG- or anti IgM antiserum, anti IgG antiserum showing the least fluorescence (figures 5-11 and 5-12). An obvious IgA line was seen in all autoradiograms. IgG and IgM lines were also present but much less distinct (figures 5-1 to 5-6).

In this experiment production of all three immunoglobulins in the gastrointestinal wall has been demonstrated. Quantitatively IgA synthesis is the most important.

In addition the same investigation was performed in three patients with a dysgammaglobulinaemia. In patient A there was no IgA present in the serum. IgM was increased and IgG decreased. In fluorescence studies, a normal picture was seen (figure 5-13). In other words the number of plasma cells which fluoresced with anti IgA antiserum was

not decreased. On the autoradiogram a strong IgA line was present as a manifestation of local production of IgA in the jejunal wall (figure 5-8). As far as is known this is a unique finding — the production of IgA in the jejunal wall in a patient with  $\alpha$ -gammaA-globulinaemia. Total absence of IgA in serum therefore does not exclude production of IgA in the jejunal wall.

Patient B had no demonstrable IgA or IgM in the serum, and the IgG level was markedly decreased. The jejunal biopsy showed no specific fluorescence, and no lines were seen on the autoradiogram (figure 5-9). In this patient there was apparently no immunoglobulin production.

Patient C had a practically normal serum IgG level, a decreased amount of IgM, and IgA was not demonstrable. The jejunal biopsy showed no specific fluorescence with conjugated anti IgA antiserum (figure 5-14). The number of IgG and IgM containing plasma cells was normal. On autoradiography there was an IgG line and a very weak IgM line, which does not appear on the reproduction (figure 5-10).

One can conclude from these investigations that there is a good correlation between immunofluorescence techniques and incorporation studies, and that the presence or absence of a particular type of immunoglobulin can be decided by immunofluorescence studies alone.

In addition to these studies the possible use of a double fluorescence technique was studied. Anti IgA antiserum was labelled with Rhodamine (RB 200) and anti IgG- and anti IgM antiserum with fluorescein-isothiocyanate. It appeared that it was possible to differentiate between two types of plasma cells in a single section (figures 5-15 to 5-18). This technique provides more rapid information on the presence or absence of a particular type of plasma cells, and at the same time simplifies the quantification of different types of plasma cells. The number of sections to be counted can be decreased.

Finally an immunochemical investigation of jejunal fluid was carried out in patient C before and after transfusion of two units fresh plasma per day for three days. Before transfusion no IgA could be found in the jejunal secretions, whereas after transfusion, which brought the serum IgA to nearly normal levels (table 5-1), a weak precipitation line was seen (figure 5-19). It therefore appears that IgA in jejunal fluid is not only derived from local production but also in part from the serum. In view of the low clearance of IgA ( $6\frac{1}{2}\%$ ) in this patient in comparison with normal persons, it would also appear that the major proportion of the IgA in jejunal fluid is derived from local production.

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100

100